

Strahlenschäden und Strahlenschädenverhütung am Auge

von

SIGRID KUMMER

=

1962

—



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551911_0089

AUS DER KLINIK FÜR AUGENKRANKHEITEN DER UNIVERSITÄT

FRANKFURT AM MAIN

DIREKTOR: PROF. DR. MED. R. THIEL

STRAHLENSCHÄDEN UND STRAHLENSCHÄDENVERHÜTUNG

AM AUGE



INAUGURAL - DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

IN DER GESAMTEN MEDIZIN

DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

JOHANN WOLFGANG GOETHE - UNIVERSITÄT

ZU FRANKFURT AM MAIN

VORGELEGT VON

SIGRID KUMMER AUS DRESDEN



DEKAN : Prof. Dr. Herzberg

REFERENT : Privatdozent Dr. Lieb

KORREFERENT : Prof. Dr. Strnad

TAG DER MÜNDLICHEN PRÜFUNG : 12. April 1962

	Seite
A. Zytologische Untersuchungen auf dem Gebiet der Strahlenschädigung	1 - 5
B. Chemische Grundlagen der Strahlenschädigung	6 - 8
C. Strahlenschäden am Auge	9 - 37
I. Veränderungen der Conjunctiva nach Beta- bestrahlung	10
1. Teleangiektasien der Conjunctiva	
2. Keratinisation des conjunctivalen Epithels	
II. Veränderungen der Sklera nach Einwirkung von Betastrahlen	10
III. Veränderungen der Cornea nach Einwirkung von Betastrahlen	11
1. Keratitis punctata superficialis	
2. Hornhautvaskularisation	
3. Corneale Narbenbildungen	
IV. Veränderungen der Iris nach Einwirkung von Betastrahlen	11
1. Iridocyclitis	
2. Irisatrophie	
V. Veränderungen der Linse nach Bestrahlung	12 - 29
1. Relative biologische Wirksamkeit der Neutronen-, Röntgen-, Gamma- und Beta- strahlen an der Linse	
2. Strahlenkatarakte durch Betastrahlen	
3. Strahlenkatarakte durch Röntgenstrahlen	
a. Die charakteristischen Merkmale einer Strahlenkatarakt	
b. Feststellung der Minimaldosis	
c. Art und Applikationsform der Be- strahlung	
d. Verlauf der Strahlenkatarakte (stationär und progressiv)	
e. Latente Zeitperiode	

f. Tierversuche	
g. Klinische und histologische Befunde der Strahlenkatarakte	
h. Größere Strahlenempfindlichkeit von jüngerem Gewebe	
i. Wachstumshemmungen der Linse nach Bestrahlung	
4. Linsenveränderungen durch Neutronenstrahlen	
5. Strahlenkatarakte nach Mikrowellenbestrahlung	
VI. Veränderungen der Netzhaut nach Bestrahlung	30 - 32
VII. Spätschädigungen am Auge nach Bestrahlung	32 - 37
1. Beispiele für Spätschädigungen an der Cornea	
2. Carcinom des vorderen Augenabschnittes als Spätschädigung. (Ein Fall aus der Universitäts-Augenklinik Frankfurt/M)	
3. Dermatitis der Lider als Spätschaden	
D. Strahlenschädenverhütung	38 - 53
I. Chemische Grundlagen der Strahlenschädenverhütung	38 - 42
II. Experimentelle Ergebnisse der Strahlenschädenverhütung	42 - 48
1. Cystein, Cysteamin und Cystamin	
2. Natriumcyanid und Serotonin	
3. Adenosintriphosphat	
4. Vitamin A	
III. Strahlenschädenverhütung am Auge	48 - 53
1. Untersuchungen der Mitosis des Linsenepithels nach Bestrahlung	
2. Wirkung von Cystein-Gaben auf die Mitosis des Linsenepithels	
3. Schutzwirkung von Cystein-Gaben für die Cornea	
4. Wirkung von Cysteamin-Gaben vor der Bestrahlung	
Zusammenfassung	54
Schrifttum	55 - 57

A. ZYTOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN AUF DEM GEBIET DER STRAHLENSCHÄDIGUNG

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit soll es sein, einen umfassenden Überblick über den heutigen Stand der Kenntnisse auf dem Gebiet der Strahlenschäden und der Strahlenschädenverhütung am Auge zu geben. Wesentliche Bedeutung kommen dabei den grundlegenden Untersuchungen zytologischer Natur zu, die insbesondere von P u c k , R u s s e l l , H a r v e y und P a t t sowie H e w i t t und W i l s o n durchgeführt wurden.

P u c k konnte über große Fortschritte in der Erforschung des Verhaltens einzelner menschlicher Zellen gegenüber Strahleneinwirkung berichten. Ihm ist es gelungen, Zellen in vitro zu züchten und die Wirkung von Strahlen auf die Fortpflanzungsfähigkeit der Zellen zu demonstrieren. Dabei konnte er insbesondere nachweisen, welche Strahlendosen die Fortpflanzungsfähigkeit eines Teiles der Zellen und welche Strahlendosen schließlich die Fortpflanzungsfähigkeit aller Zellen beeinflussen. Er hat eine erschöpfende Antwort auf die Frage gegeben, ob die Strahlen in erster Linie den Kern oder das Zytoplasma der Zelle schädigen. Die Klärung all dieser Fragen war notwendig, da Widersprüche, insbesondere in der Höhe der Strahlendosis, in der Form aufgetreten sind, daß zur vollständigen Vernichtung der Fortpflanzungsfähigkeit gewisser, den menschlichen Zellen ähnlicher Zellen, in diesem Falle das Paramecium, 20000 bis 100000 r erforderlich waren, während der Mensch schon nach Erhalt von 400 r ad exitum kommt. Es konnte also diese Beobachtung nicht ohne weiteres vom Einzeller auf die Gesamtheit der Zellen des menschlichen Körpers übertragen werden.

P u c k ist es gelungen, Zellen in vitro zu züchten. Es war dadurch möglich, solche Schwierigkeiten bei bisherigen Messungen der Letalität der Reproduktionsfähigkeit von Zellen auszuschalten, die dadurch auftraten, daß man das Absterben, bzw. die Wachstumsstörungen der Zellen infolge Bestrahlung nicht unterscheiden konnte vom physiologischen Absterben, bzw. physiologischen Veränderungen. Er hatte 2 Gruppen von unter gleichen Bedingungen gezüchteten Zellen zur Verfügung, von denen er nur eine bestrahlte. Danach wertete man die Veränderungen an beiden Gruppen aus und hatte damit echte Vergleichsmöglichkeiten. Es wurde nun das weitere Wachstum dieser Zellen auf einheitlichem Nährboden betrachtet, und man konnte die Mutationen bei einzelnen Zellen der bestrahlten Zellgruppe feststellen und diese abzählen. Dabei konnten P u c k und seine Mitarbeiter insbesondere feststellen, daß die letale Dosis für die Reproduktionsfähigkeit der menschlichen Gewebszelle nur 50 r beträgt, d.h. also, daß schon 50 r ausreichen, um die Reproduktionsfähigkeit vereinzelter menschlicher Zellen zu vernichten. Es wurde eine Funktion aufgemessen, die einen Zusammenhang gibt zwischen der Strahlendosis und dem Prozentsatz der Zellen, die nach einer Bestrahlung mit dieser Dosis ihre Reproduktionsfähigkeit erhalten haben (Überlebenskurve). In einfach logarithmischem Papier läßt sich dieser Zusammenhang durch eine Gerade darstellen (siehe Abb. 1).

Um eine Aussage über die Wirkungsweise der Strahlen auf den Zellkern einerseits und das Zytoplasma andererseits zu erhalten, wurden folgende Betrachtungen und Experimente angestellt. Man weiß, daß der Zellkern den genetischen Apparat trägt und das Zytoplasma für die Stoffwechselaktivität der Zellen verantwortlich ist. Man hat nun gleich stark bestrahlte Zellgruppen unter Bedingungen maximalen

Anteil der
überleben-
den Zellen

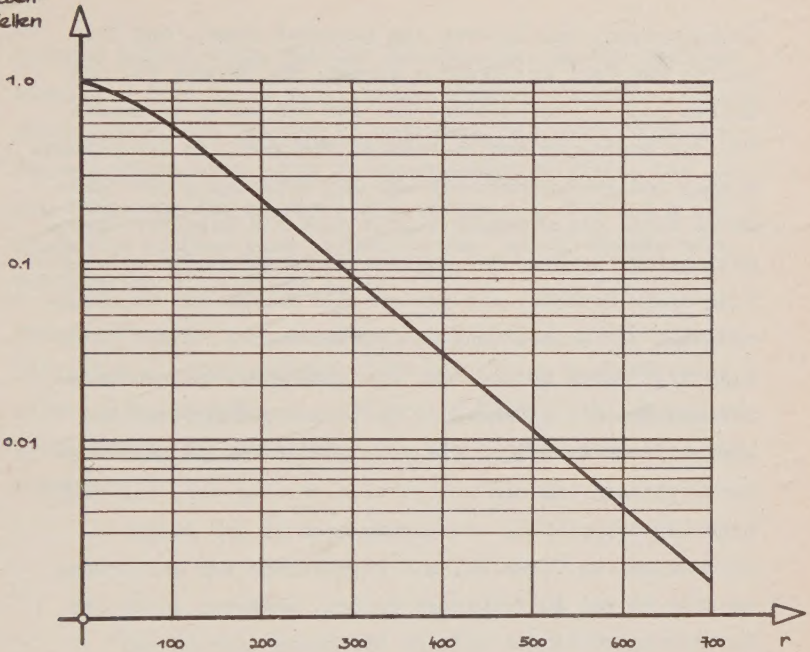


Abb.1: Anteil der überlebenden Zellen einer in vitro gezüchteten Zellgruppe in Abhängigkeit von der Höhe der Bestrahlungsdosis (nach Puck).

und minimalen Wachstums beobachtet und dabei festgestellt, daß die Überlebenskurve unabhängig vom Nährboden ist und also die Strahlen primär nicht auf das Wachstum, also das Zytoplasma wirken. Daraus kann man schließen, daß in erster Linie der Kern von der Strahlung angegriffen wird und daß der Verlust der Reproduktionsfähigkeit der Zellen auf Schäden am genetischen Apparat, speziell auf Schäden an den Chromosomen, zurückzuführen ist. Erst nach Verabreichung der 10- bis 100-fachen Dosis, die ausreicht, um die Fortpflanzungsfähigkeit der Zellen zu zerstören, sind Veränderungen im Wachstum der Zelle zu erkennen. Es arbeitet auch dann noch der Stoffwechselapparat der Zellen, wenn auch

pathologisch, was dadurch zum Ausdruck kommt, daß die Zellen zum Teil zu Giganten werden. Man konnte auf den Zellen noch Viren züchten. Das ist ein weiterer Beweis für die Fortdauer der chemischen Tätigkeit im Zytoplasma. Diesem indirekten Nachweis für die Schädigung des Zellkerns durch die Strahlen konnte noch ein direkter Beweis hinzugefügt werden, der möglich wurde durch die Entwicklung einer Methode, mit der man die Brüche der Chromosomen nach der Bestrahlung beobachten konnte. Auffallend klar trat dabei zutage, daß die Anzahl der gebrochenen Chromosomen mit zunehmender Zeit nach der Bestrahlung abnimmt, daß sich also die gebrochenen Chromosomen wiedervereinigen und man stellt sich dies so vor, daß sich nach der Gruppierung der Chromosomen in der Anaphase Chromosomen an einem Pol mit Chromosomen aus der Gruppe am anderen Pol zu verbinden suchen, angeregt durch das Verbindungsverlangen infolge Strahlung gebrochener Zellen und damit eine Zellteilung verhindern.

Dies ist eine Hypothese, deren Untersuchung selbstverständlich weit über den Rahmen der vorliegenden Arbeit hinausgeht und die hier lediglich zur Abrundung der Gedankengänge angeführt wird.

W . L . R u s s e l l und L . B . R u s s e l l haben weibliche Mäuse sofort nach der Paarung einer Strahlendosis von 200 r ausgesetzt. Zu einem Zeitpunkt also, zu dem sich das befruchtete Ei noch in einem Einzellenstadium befand. Es überlebten nur 20 % der Embryos. Dieser Bruchteil entspricht den Aussagen der P u c k - s c h e n Überlebenskurve (siehe Abb. 1).

Bestrahlt man mit der gleichen Dosis die weiblichen Mäuse zu einem späteren Zeitpunkt, also zu einem solchen, an dem die Embryos aus einer Anzahl von Zellen bestehen, so ist der Anteil der lebenden Embryos größer.

Hieraus ergibt sich, daß die überlebenden Zellen bestrebt sind, die nach nicht eintretender Teilung fehlenden Zellen durch schnellere Teilung zu ersetzen. Das bestrahlte Gewebe vergrößert also seine Teilungsgeschwindigkeit. Das ist ein Phänomen, das an der Linse von v o n S a l l m a n n eindeutig nachgewiesen werden konnte, worauf später noch ausführlich eingegangen wird.

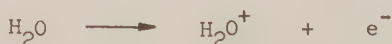
Zusammenfassend kann man sagen, daß geringe Strahlendosen lediglich die Teilungsfähigkeit der Zellen beeinflussen, also den Kern schädigen, und erst größere, etwa 10 mal so große Dosen, die Funktionen des Zytoplasma nachhaltig verändern.

B. CHEMISCHE GRUNDLAGEN DER STRAHLENSCHÄDIGUNG

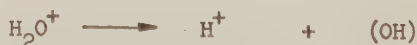
Es ist bekannt, daß die Röntgenstrahlen, die Gammastrahlen des Cobalt 60 und die Betastrahlen hoher Energie Moleküle in der Zelle ionisieren. Auf diesem Ionisationseffekt, wobei Elektronen aus dem Molekülverband gerissen werden und elektrisch geladene Ionen und Radikale entstehen, beruht ganz vorwiegend die chemische Wirkung der Strahlen. Diese chemischen Zusammenhänge des strahlenbiologischen Effektes in der Zelle sollen anhand der Einwirkung der Gammastrahlen auf die Zelle geschildert werden.

Die biologische Wirkung der Gammastrahlen beruht auf sekundären chemischen Reaktionen, die durch das Entstehen von Radikalen und Peroxyden ausgelöst werden. Zu einem geringeren Teil beruht sie auf der Eiweißdenaturierung in der Zelle, die infolge einer punktförmigen Wärmewirkung der Strahlen entsteht.

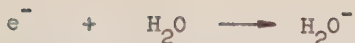
Im Folgenden sind die Vorgänge bei der Bestrahlung eines Wassermoleküls mit energiereichen Strahlen angegeben (siehe z. B. H . M o h l e r).



Das positive Wasserion H_2O^+ zerfällt folgendermaßen:



Als weiteres erfolgt die Verbindung des Elektrons aus der ersten Gleichung mit einem Wassermolekül:



Das entstandene negative Wasserion zerfällt folgendermaßen:



Bei der Ionisierung von Wasser entstehen positive und negative Wasserionen, die unter der Bildung freier Hydroxylradikale und freier Wasserstoffatome zerfallen. Wenn diese freien Hydroxylradikale und die freien Wasserstoffatome eng genug aneinander getreten sind, dann kann daraus wieder Wasser entstehen. Meist sind aber in der Molekülanordnung Hydroxylradikale und Wasserstoffatome so weit voneinander entfernt, daß diese Reaktion wohl in der Theorie, aber nicht in der Praxis entstehen kann.

Wie bekannt ist, können die freien Hydroxylradikale Substanzen oxydieren, die zu einer Oxydation fähig sind, und die freien Wasserstoffatome können reduzieren.

Eine Wiedervereinigung der freien Wasserstoffatome mit den freien Hydroxylradikalen wird unterbunden bei Anwesenheit von Sauerstoff, da dieser eine große Affinität zu den Wasserstoffatomen besitzt.

Die Entstehung von Wasserstoffperoxyd nimmt dadurch zu, daß die freien Wasserstoffatome in einer sauerstoffhaltigen Lösung eine Reaktion der Hydroxylgruppen mit den H_2O -Gruppen unmöglich machen. Unter dem Einwirken energiereicher Strahlen auf das Wassermolekül und im Beisein von Sauerstoff entstehen somit Wasserstoff- und Hydroxylradikale sowie organische Peroxyde.

Das Wasserstoffperoxyd übt auf die Zelle eine starke Giftwirkung aus, wobei die lebenden Zellen sehr schnell zugrunde gehen. Wenn das Wasserstoffperoxyd in kleinen Mengen an-

fällt, wird es durch das Katalaseferment, das sich im Blut befindet, neutralisiert und es entstehen chemische Verbindungen, die völlig ungefährlich für die Zelle und ihre Funktionen sind. Diese Neutralisation durch das Katalaseferment kann man als einen gewissen Schutz der gesunden Zellen gegenüber der schädigenden Wirkung energiereicher Strahlen betrachten.

Bei sehr starker Zellbestrahlung entsteht im allgemeinen aber soviel Wasserstoffperoxyd, daß das im Blut vorhandene Katalaseferment zur Neutralisation nicht mehr ausreicht. Wenn dieses Stadium erreicht ist, entstehen die Strahlenschäden in den Zellen. Daraus ist auch die selektive Wirkung der Röntgen- und Gammastrahlen auf die Krebszelle zu erklären. Die Krebszellen besitzen nämlich als partielle Anaerobier weniger Katalaseferment als die normalen Zellen und deshalb können die oben genannten Strahlen diese eher zerstören.

C. STRAHLENSCHÄDEN AM AUGE

Die bisher nach Ganzkörperbestrahlung oder Teilkörperbestrahlung beobachteten Augenveränderungen sind Strahlenkatarakte, Iridocyclitis, Chorioiditis, Retinitis und Retinablutungen.

Am weitaus häufigsten treten dabei die Strahlenkatarakte auf. So entwickelten sich beispielsweise bei 10 % der Überlebenden, die sich bei den Atombombenangriffen in Japan weniger als 1000 m vom Zielpunkt entfernt befanden, Strahlenkatarakte (R a j e w s k y).

Es gibt eine umfangreiche Literatur, die über Strahlenkatarakte nach therapeutischer Anwendung von Strahlen verschiedener Art berichtet.

In den weiteren Ausführungen soll nun in erster Linie auf die schädigenden Wirkungen der Beta-, Röntgen-, Gamma- und Neutronenstrahlen am Auge, die zum Beispiel für die Therapie von Augenerkrankungen angewandt werden, ausführlich eingegangen werden.

Die Betastrahlen haben ein großes Anwendungsgebiet bei der Behandlung von verschiedenen Augenerkrankungen. Sie gehören zu den Korpuskularstrahlen. Bei gleicher Energie ist die Durchdringungsfähigkeit der Wellenstrahlen, zu denen die Röntgen- und Gammastrahlen gehören, viel größer als die der Korpuskularstrahlen, deren Reichweite mit entprechender Energie nur einige Millimeter im Gewebe des Organismus beträgt. Deshalb ist das Auge, abgesehen von der Haut, von ihnen am meisten gefährdet.

I. Veränderungen der Conjunctiva nach Betabestrahlung

M e r r i a m j r . hat sehr ausführlich die Betabestrahlungseffekte am Auge studiert. Im Nachfolgenden werden die wichtigsten Ergebnisse seiner experimentellen Arbeiten referiert.

1. Teleangiektasien der Conjunctiva

5 Jahre nach einer Therapie mit Dosen von 3000 bis 5000 rep zeigten sich Teleangiektasien an der Oberfläche der Conjunctiva. Dabei konnte man beobachten, daß das Auftreten der Teleangiektasien sich in dem Maße verminderte, wie die Dosis zunahm. Die teleangiektatischen Gefäße rufen aber keine Symptome hervor und sind somit in erster Linie ein kosmetischer Fehler.

2. Keratinisation des conjunctivalen Epithels

Ein weiterer Betabestrahlungseffekt am Auge nach Oberflächendosen von 5000 bis 10000 rep ist die Keratinisation des conjunctivalen Epithels. Als Beispiel wird ein Patient angeführt, der mit 2300 rep behandelt wurde und eine beginnende Keratinisation zeigte. Diese äußerte sich in einem Oberflächendefekt der Conjunctiva. Die gerauhte, keratinisierte Oberfläche über der Cornea scheuerte und rief eine Keratitis punctata superficialis mit Photophobien und Blepharospasmus hervor, die während der Lebenszeit des Patienten bestehen blieb und jeder Behandlung widerstand.

II. Veränderungen der Sklera nach Einwirkung von Betabestrahlung

Eine Atrophie der Sklera wurde mit Dosen von 20000 bis 30000 rep hervorgerufen.

III. Veränderungen der Cornea nach Einwirkung von Betastrahlen

1. Keratitis punctata superficialis

An der Cornea zeigten sich Betabestrahlungseffekte nach Dosen mit 5000 rep an der Oberfläche als oberflächliche punktförmige Keratitis. Verabreichte man dagegen Oberflächendosen bis 20000 rep und mehr, entstand eine Keratitis über 5 Monate.

2. Hornhautvaskularisation

Oberflächendosen von 20000 bis 30000 rep bewirkten Hornhautvaskularisationen als späte Folgen der Therapie. Sie erschienen meist 8 bis 12 Jahre nach der Behandlung und können von wechselnden Graden der Vernarbung begleitet sein

3. Corneale Narbenbildungen

Mit Dosen von 25000 rep an der Oberfläche bilden sich 2 bis 5 Jahre nach der Therapie Cornealvernarbungen.

IV. Veränderungen der Iris nach Einwirkung von Betastrahlen

1. Iridocyclitis

Eine Iridocyclitis mit gemischter Injektion des Auges und ödematöser Conjunctivitis konnte nach Betabestrahlungen in Höhe von 22000 bis 27000 rep beobachtet werden. Die Iritis dauerte 2 Monate und zeigte keine intraoculare Druckerhöhung.

2. Irisatrophie

Irisatrophien sah man nach Oberflächendosen von 20000 bis 30000 rep. Die Latenzzeit von der Bestrahlung bis zur Entstehung des Krankheitsbildes betrug von $3 \frac{1}{2}$ bis 13 Jahre. Die Atrophie blieb lokalisiert.

V. Veränderungen der Linse nach Bestrahlung

1. Relative biologische Wirksamkeit der Neutronen-, Röntgen-, Gamma- und Betastrahlen an der Linse

U p t o n , C h r i s t e n b e r r y , M e l v i l l e ,
F u r t h u n d H u r s t haben sich eingehend mit der
relativen biologischen Wirksamkeit der verschiedenen Strah-
lenarten befaßt. Sie haben insbesondere Linsentrübungen bei
Mäusen, Ratten und Guinea-Pinguinen, die durch diese ver-
schiedenen Strahlenarten verursacht wurden, untersucht. Die
Neutronenstrahlen gehören zu den Korpuskularstrahlen. Sie
sind elektrisch neutrale Kernteilchen, die etwa massengleich
den Protonen sind. Als elektrisch neutrale Teilchen können
sie selbst nicht ionisieren. Da sie also ungeladen sind,
können sie tiefer in den Organismus eindringen. Die Reich-
weite der von ihnen im Gewebe ausgelösten Rückstoßproto-
nen ist jedoch wieder gering. Man unterscheidet zwischen
energiereichen, schnellen und langsamen Neutronen. Die er-
steren geben bei Zusammenstößen mit leichten Atomkernen
hohe Energiemengen ab, in erster Linie an die massengleichen
Wasserstoffkerne, die dann als die sogenannten Rückstoßpro-
tonen die Materie ionisieren. Die langsamen Neutronen sind
durch häufige Bremsprozesse verlangsamt, ursprünglich
schnelle Neutronen.

Die Röntgen- und Gammastrahlen sind energiereiche, elektro-
magnetische Wellenstrahlen. Die Durchdringungsfähigkeit
der Wellenstrahlen im Gewebe ist viel größer als die der
Korpuskularstrahlen.

Mäuse, Ratten und Guinea-Pinguine wurden also den oben be-
schriebenen 3 Strahlenarten ausgesetzt. Es entwickelten sich
dabei verschieden schwere Grade von Strahlenkatarakten, die
von der Art und der Dosis der Bestrahlung sowie von der Be-
strahlungszeit abhängig waren. Die Tiere wurden Zyklotron-

neutronen (Po-B-Neutronen), Cobalt 60-Gammastrahlen und 250 kvp-Röntgenstrahlen ausgesetzt. Der besondere Schwerpunkt wurde bei diesen Versuchen auf die Neutronenstrahlendosen (zum Beispiel gab man in der einen Versuchsreihe zuerst 1.3, dann 3.7, dann 12.2 und schließlich 37.3 rep schnelle Neutronenstrahlen aus einer Po-B-Quelle) das Folgende beobachten.

Mit 1.3 rep Neutronenstrahlen hatte man nach 5 Monaten bei Mäusen noch keine Trübungserscheinungen, nach 8 Monaten Trübungen ersten Grades, die sich in punktförmigen Vakuolen in der posterioren subcapsulären Region äußerten. Erst nach 25 Monaten zeigten sich Trübungen fast zweiten Grades, die als granuläre Trübungen auftraten, an Dicke langsam zunahm und radiale Stränge nahe dem Äquator der Linse mit größeren, unregelmäßigen Vacuolen bildeten.

Bei 3.7 rep Neutronenstrahlen konnte man nach 3 Monaten noch keine Linsentrübungen sehen, erst nach 7 Monaten waren Trübungen ersten Grades erreicht, nach 17 Monaten Trübungen zweiten Grades und nach 23 Monaten waren die Trübungen zweiten Grades kaum überschritten.

Mit 12.2 rep sah man wiederum nach 3 Monaten noch keinerlei Trübungen, nach 6 Monaten Trübungen ersten Grades, nach 11 Monaten Trübungen zweiten Grades und nach 24 Monaten Trübungen zwischen zweiten und dritten Grades.

Die höchste Dosis in dieser Versuchsreihe sind 37.7 rep Neutronenstrahlen, wobei nach 3 Monaten ebenfalls keine Linsenveränderungen festzustellen waren. Nach 4 Monaten sah man Trübungen ersten Grades, nach 7 Monaten Trübungen zweiten Grades und nach ungefähr 24 Monaten waren Trübungen dritten Grades erreicht. Bei Trübungen diesen Grades nimmt die Schwere der Katarakte allmählich zu. Die posteriore subcapsuläre Trübung und die sie umgebende durchsichtige

Zone nehmen im Durchmesser zu, ebenso die Anzahl der Vacuolen um die radialen Stränge. Trübungen am vorderen Pol erscheinen ebenfalls. Sie nehmen mit zunehmender Reife der Katarakte stufenweise zu.

Die verschiedenen Grade der Trübungen werden also mit steigenden Dosen von Neutronenstrahlen schneller erreicht. Der Grad der Trübung steigt in den ersten Monaten nach der Bestrahlung schneller an, schreitet dann langsam fort und nähert sich schließlich einem Grenzwert. Zudem konnte man bei allen Tierarten bei steigenden Neutronenstrahlendosen die hohe relative biologische Wirksamkeit der Neutronenstrahlen erkennen.

Man kann die relative biologische Wirksamkeit folgendermaßen erklären:

Die biologischen Wirkungen der ionisierenden Strahlen hängen von der Strahlendosis und der Strahlenart ab. Röntgen- und Betastrahlen haben etwa die gleiche geringe Ionisierungsdichte und somit auch praktisch die gleiche relative biologische Wirksamkeit, d.h. unter sonst gleichen Bedingungen ist zur Erzielung einer bestimmten Wirkung bei diesen Strahlenarten die gleiche Dosis erforderlich. Je größer die relative biologische Wirksamkeit einer Strahlenart ist, umso kleiner ist die Dosis, die zur Erzielung einer bestimmten Wirkung erforderlich ist.

Bei Röntgen- und Betastrahlen ist die relative biologische Wirksamkeit gleich 1. Schnelle Neutronen, Alphateilchen und Protonen, die die wichtigsten Arten der dictionisierten Strahlen darstellen, haben eine relative biologische Wirksamkeit von 10 und die thermischen Neutronen eine relative biologische Wirksamkeit zwischen 10 und 40. Bei hohen Dosen rufen die Neutronenstrahlen reife Katarakte mit solchen Trübungen hervor, die nicht einmal bei Ganzkörperbestrahlungen mit letalen Dosen vorkommen.

U p t o n hat Dosisreaktionskurven mit Neutronen-, Röntgen- und Gammastrahlen aufgestellt und die Ergebnisse miteinander verglichen. Dabei zeigt es sich, daß zum Beispiel die relative kataraktogene Wirksamkeit der Neutronenstrahlen ungefähr 2 bis 3 mal so stark wie die der Röntgenstrahlen ist. Außerdem sind zum Beispiel die Spaltungsneutronen auch 2 bis 3 mal wirksamer als die Röntgenstrahlen und sogar 2 bis 4 mal wirksamer als die Gammastrahlen.

In anderen Versuchen hat man Mäuse mit Röntgenstrahlen einerseits und thermalen Neutronen andererseits bestrahlt, um die relative biologische Wirksamkeit beider Strahlenarten vergleichen zu können. Es war sehr schwierig, die Dosen genau gleich zu halten, da die Energiemengen thermischer Neutronen schwer meßbar sind. Die Kurven, die man aufgezeichnet hat, ergeben, daß thermische Neutronen bei gleichen rem-Dosierungen stärkere Trübungen hervorrufen als die Röntgenstrahlen. Die Trübungen steigen bei kleinen Dosen zunächst schwach an und bei größeren Dosen dann sehr stark. Wenn man die Dosen logarithmisch aufträgt, verlaufen die Kurven für die Röntgenstrahlen und die thermischen Neutronen (beides Geraden) parallel.

Die verschiedenen Neutronenarten haben im wesentlichen die gleiche relative biologische Wirksamkeit und bezüglich der Linsenschädigungen haben sie eine sehr hohe relative biologische Wirksamkeit (nach neueren Schätzungen von H a m etwa 1 : 5). Dabei ist die relative biologische Wirksamkeit der Neutronen merkbar höher für die Produktion eines geringfügigeren Strahlenschadens als für die Verursachung reifer Katarakte.

Nach H a m wird die hohe relative biologische Wirksamkeit der Neutronen durch das relative Unvermögen der Linse verursacht, sich von geschädigten Zellen freizumachen. Die die Linse umgebende Kapsel und die Avaskularität der Linse manifestieren dieses Unvermögen.

2. Strahlenkatarakte durch Betastrahlen

M c D o n a l d , H u g h e s u n d P f e i f f e r fanden von 74 mit β -Radon behandelten Patienten 46 mit Linsenvacuolen und Linsentrübungen, meist in der äquatorialen Gegend unter dem Limbusgebiet. Die niedrigste Dosis, die angegeben wird, sind 10000 rep an der Oberfläche.

M e r r i a m konnte 8 Fälle von Strahlenkatarakt nach Betastrahlung mit Dosen von 2300 bis 22000 rep beobachten. Sieben dieser Fälle verliefen bis zur Katarakta matura. Eine Katarakt blieb stationär, sie war aus einer kleinen Strahlendosis hervorgegangen. In den sieben Fällen lag der Beginn der Erkrankungen 3 bis 6 $\frac{1}{2}$ Jahre nach der Behandlung. Im achten Falle, der stationären Erkrankung, waren es 13 Jahre. Die Behandlung mit β -Radon wird entweder in die Nähe oder direkt an den Limbus herangelegt.

M e r r i a m zeigte die Folgen der überbehandelten Fälle mit Betastrahlen, die sich in einem absoluten Glaukom äußerten, in unerträglichen und beharrlichen Reizzuständen und in Perforation der Cornea. Diese Zustände endeten schließlich mit einer Enucleation des betreffenden Auges.

Allen diesen Komplikationen zufolge ist man dazu übergegangen, benigne, oberflächliche Augenveränderungen medikamentös zu behandeln. Falls trotzdem eine Strahlenbehandlung erforderlich wird, ist für diese benignen Schäden eine Oberflächendosis von 2000 bis 3000 rep zu empfehlen. Keinesfalls sollte jedoch eine Oberflächendosis von 5000 rep überschritten werden.

3. Strahlenkatarakte nach Röntgenstrahlen

a. Die charakteristischen Merkmale einer Strahlenkatarakt

- (1) Zuerst stellt sich eine allmählich beginnende Trübung ein, die anfänglich die Größe eines Punktes hat und zunächst nur am hinteren Linsenpol zu sehen ist.

- (2) Bei allmählicher Vergrößerung dieses Punktes erscheinen um denselben herum Vacuolen und Granula.
- (3) Diese Trübung wird größer und größer, dabei wird das Zentrum der Trübung ziemlich klar und es entsteht ein Gebilde, das eine Art "Pfannkuchenform" hat. In diesem Stadium hat die Trübung ungefähr den Durchmesser von 4 mm.
- (4) Etwa zum gleichen Zeitpunkt können Granula und Vacuolen an dem vorderen Linsenpol entstehen.
- (5) Die hintere Trübung spaltet sich allmählich parallel der Fläche der Kapsel. Es entsteht dabei eine zweischalige Konfiguration.
- (6) Die Trübung kann an jeder beliebigen Stelle zum Stillstand kommen. Meist schreitet die Trübung über eine ziemlich lange Zeit sehr langsam fort.
- (7) Wenn die Trübung immer weiter fortschreitet, wird dieselbe unspezifisch und kann nicht mehr von anderen Katarakttypen unterschieden werden.

b. Feststellung der Minimaldosis (Schwellendosis)

M e r r i a m und F o c h t haben zur Feststellung der Minimaldosis der Strahlenkatarakt verschiedene Behandlungsarten durchgeführt und zwar einzelne, mehrere Behandlungen mit verschiedenen Dosen, die innerhalb von 3 Wochen bis 3 Monaten gegeben wurden, sowie mehrere Behandlungen mit verschiedenen Dosen, die über 3 Monate verabreicht wurden. Dabei stellte man als niedrigste kataraktogene Dosis beim Menschen für die einzelne Behandlung 200 r fest, für die Behandlungen zwischen 3 Wochen und 3 Monaten 400 r und für die Behandlungen über 3 Monate 550 r. Die kataraktogene Dosis ist also umso größer, je länger die Erholungszeit für die Linse zwischen den einzelnen

Behandlungen ist. Die Schwellendosis wächst mit der Dauer der Behandlungszeit.

c. Art und Applikationsform der Bestrahlung

M e r r i a m hat Untersuchungen über das Auftreten der Katarakte in Abhängigkeit von der verabreichten Dosis bei Behandlungszeiten von 3 Wochen bis 3 Monaten (Fall 1) und Behandlungszeiten von über 3 Monaten (Fall 2) durchgeführt. Bei der Behandlungszeit von 3 Wochen bis 3 Monaten konnten bei 20 Patienten, die Dosen zwischen 100 und 300 r erhalten hatten, keine Katarakte beobachtet werden. Bei Behandlungszeiten von über 3 Monaten mit gleicher Dosis trat bei 5 Patienten keine Katarakt auf. In dem Dosisintervall von

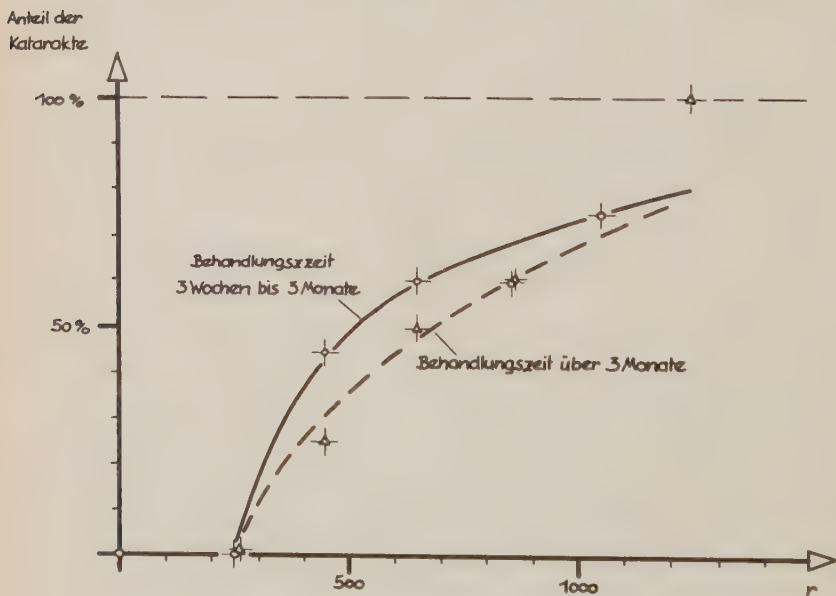


Abb.2: Anteil der Katarakte in Abhängigkeit von der Strahlendosis und der Behandlungsart (nach Angaben von Merriam).

350 bis 550 r entwickelten sich im Fall 1 bei 4 von 9 Patienten und im Fall 2 bei einem von 4 Patienten Katarakte. Bei einer Röntgenstrahlendosis zwischen 550 und 750 r zeigten 6 von 10 Patienten im ersten Falle und 2 von 4 Patienten im zweiten Falle Katarakte. Zwischen 750 und 950 r entwickelten sich bei 15 von 25 Patienten im Fall 1 und bei 3 von 5 Patienten im Fall 2 Katarakte. Bei Dosen von 950 bis 1150 r zeigten bei der ersten Behandlungsmethode 3 von 4 Patienten und bei der zweiten Behandlungsmethode einer von 2 Patienten Katarakte. Bei einer Behandlungszeit von über 3 Monaten mit Verabreichung von Dosen über 1150 r traten bei allen Patienten Katarakte auf. Der eben beschriebene Sachverhalt ist in Abb.2 graphisch dargestellt. Für die Behandlungszeit von 3 Wochen bis 3 Monate konnte bei Dosen über 1150 r kein Material ausgewertet werden. Es ist jedoch sicher, daß in einem solchen Falle praktisch mit einem 100-prozentigen Auftreten von Katarakten gerechnet werden muß.

Die Zahl der ausgewerteten Fälle ist hier natürlich zu gering, um daraus ganz zuverlässige Schlüsse ziehen zu können, wenn man von dem Dosisintervall 750 bis 950 r absieht. Die dabei erfaßten 25 Patienten, von denen 15 Katarakte zeigten, erlauben die Aussage, daß bei 60 % der mit Dosen zwischen 750 und 950 r bestrahlten Patienten mit Katarakten gerechnet werden muß. Da sich diese Zahl in die aufgetragene Kurve recht gut einpaßt, scheint auch die Benutzung der Werte in den übrigen Intervallen vertretbar.

d. Verlauf der Strahlenkatarakte (stationär und progressiv)

Weiterhin ist der Verlauf der Katarakte von Wichtigkeit. Man unterscheidet zwischen stationär und progressiv verlaufenden Katarakten. M e r r i a m hat wiederum Versuche

und statistische Untersuchungen angestellt. Die statistischen Untersuchungen beziehen sich auf den Verlauf der Katarakte bei Behandlungszeiten von 3 Wochen bis 3 Monate. Es wurden die gleichen Dosisintervalle zugrunde gelegt. Zwischen 350 und 550 r waren alle Katarakte stationär. Zwischen 550 und 750 r waren 83.4 % der Katarakte stationär und 16.6 % progressiv. Bei Dosen von 750 bis 950 r gab es 53.9 % stationäre und 46.1 % progressive Katarakte. Zwischen 950 und 1150 r waren es 33.3 % stationäre und 66.6 % progressive Katarakte. Bei Dosen ab 1150 r verliefen 8.7 % der Katarakte stationär und 91.3 % progressiv und schließlich verzeichnete man bei Dosen über 1450 r nur noch progressive Katarakte.

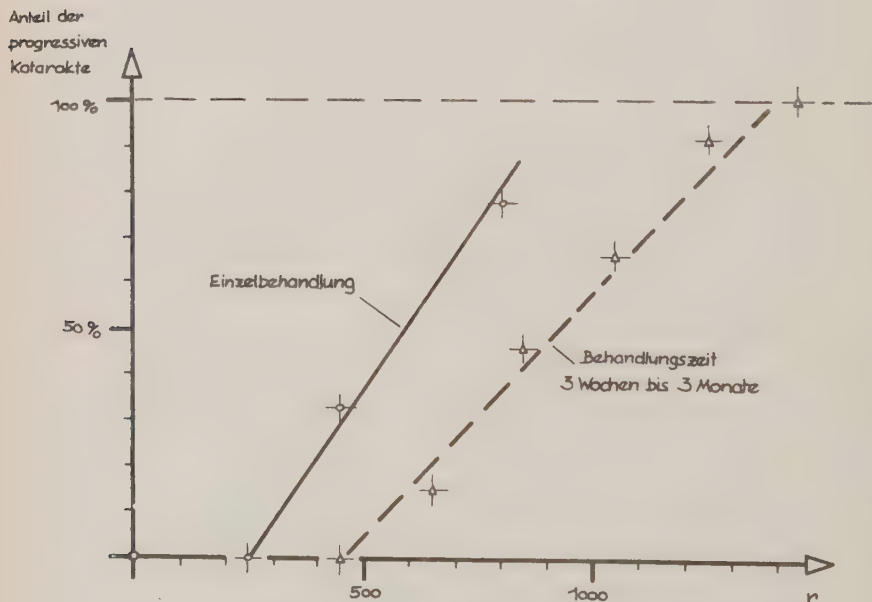


Abb.3: Anteil der progressiven Katarakte in Abhängigkeit von der Strahlendosis und der Behandlungsart (nach Angaben von Merriam).

Bei den Einzelbehandlungen verliefen bei einer Strahlendosis von durchschnittlich 450 r die Katarakte in 6 Fällen (66.6 %) stationär und in weiteren 3 Fällen (33.3 %) progressiv. Bei einer durchschnittlichen Dosis von 800 r mit ebenfalls insgesamt 9 Fällen zeigten 2 Patienten (22.3 %) stationäre Katarakte und 7 Patienten (77.7 %) progressiv verlaufende Katarakte.

Die etwa gleichen Verhältnisse zeigten sich bei Behandlungszeiten von über 3 Monaten.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Abb. 3 dargestellt. Daraus ist ersichtlich, daß der Anteil der progressiv verlaufenden Katarakte praktisch linear mit der Strahlendosis zunimmt.

e. Latente Zeitperiode

Die Zeit, die von der Behandlung mit Röntgen-, Gamma- oder anderen Strahlen bis zum Auftreten der Strahlenkatarakte verstreicht, wird als latente Zeitperiode bezeichnet. Diese

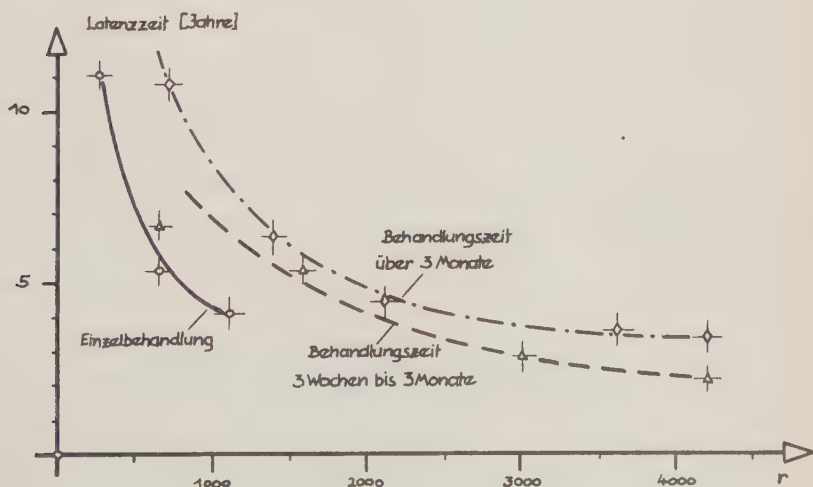


Abb.4: Latenzzeit für Strahlenkatarakte in Abhängigkeit von der Strahlendosis und der Behandlungszeit (nach Angaben von Merriam).

latente Zeitperiode wird für den Menschen in der Literatur mit 6 Monaten bis 35 Jahre angegeben.

In einer Untersuchungsreihe von M e r r i a m betrug das Minimum der latenten Zeitperiode 4 Monate und das Maximum 28 Jahre und 6 Monate. Zusammen mit F o c h t berichtete der gleiche Autor über Untersuchungen, aus denen hervorgeht, daß sich mit zunehmender Dosis die latente Zeitperiode verringert. Außerdem hat man die Dauer der latenten Zeitperiode in Abhängigkeit von der Behandlungsart (Einzelbestrahlung, Behandlungszeit von 3 Wochen bis 3 Monate und Behandlungszeit über 3 Monate) untersucht und erkennen können, daß diese umso länger ist, je fraktionierter die Bestrahlung erfolgt. In Abb. 4 ist dieser Sachverhalt aufgezeichnet.

f. Tierversuche

K a n d o r i hat jeweils ein Auge von 3 bis 4 Monate alten Kaninchen mit Röntgenstrahlen bestrahlt. Die minimale nicht-kataraktogene Dosis betrug bei den Kaninchen 900 r. Er hat die Schwellendosis der Strahlenkatarakte mit der der Epilation verglichen, deren Minimaldosis 1000 r beträgt. Der Autor schließt daraus, daß die Linse ein größeres Strahlenabsorptionsvermögen hat als anderes Gewebe. Andere Forscher erklären diesen Umstand mit der größeren Strahlenempfindlichkeit der Linse, da die Linse nicht wie andere Gewebe von Gefäßen durchsetzt ist, in denen die durch die Strahlen zugeführte Energie zum Teil in Form von Wärme durch Konvektion abgeführt werden kann. Bei Ratten unter gleichen Bedingungen zeigte die Linse ab 800 r Strahlenkatarakte ohne Epilation, über 1000 r zusätzlich Epilation.

Bei fraktionierten Behandlungen mit 1500 r (10 mal 150 r) konnten keine Linsentrübungen beobachtet werden. Auch bei einer fünfmaligen Bestrahlung, verteilt auf 60 Tage, mit je 300 r waren keine Linsentrübungen feststellbar. Hiermit

ist auch durch Tierversuche gezeigt, daß die Schwellendosis nicht nur von der Höhe der Dosis, sondern auch von der Art und Weise der Bestrahlung abhängt.

In diesem Zusammenhang ist die schon von B i r c h - H i r s c h f e l d und R o h r s c h n e i d e r berichtete Tatsache interessant, daß die Linse im Vergleich zu anderen Geweben früher geschädigt wird, weil ihre Erholungsfähigkeit schwächer ist als die der anderen Gewebe. Dieser Feststellung entsprechen auch die von K a n d o r i veröffentlichten Ergebnisse, nach denen die maximale nichtkataraktogene Dosis bei allen Behandlungsarten stets kleiner ist als die minimale Epilationsdosis bei der gleichen Behandlungsart.

Alle bekannten Tierversuche zeigten, daß die Schwellendosis bei größeren Augäpfeln etwas größer ist. Die Strahlentoleranz der Linse hängt dabei von der Art und dem Typus der gegebenen Strahlung ab. Als Beispiel seien verschiedene Linsen gegenübergestellt. Die Mäuselinse läßt geringfügige Trübungen schon bei Dosen zwischen 15 und 30 r erkennen oder bei 1 rep schneller Neutronen. Die Rattenlinse zeigt solche Veränderungen erst bei etwa 50 r und die Kaninchenlinse bei noch höheren Dosen. Wenn man die Ergebnisse von M e r r i a m und F o c h t mit denen von K a n d o r i vergleicht, so stellt man jedoch fest, daß Strahlenschädigungen am menschlichen Auge schon bei wesentlich niedrigeren Dosen auftreten als entsprechende Schädigungen beispielsweise bei Ratten oder Kaninchen.

g. Klinische und histologische Befunde der Strahlenkatarakte

Die klinischen Manifestationen der Strahlenkatarakte teilt K a n d o r i in 5 Stadien ein.

1. Stadium: Nahtopacität. Eine gewisse Zeit nach der Bestrahlung zeigt die hintere Naht eine Verdickung, später auch die vordere Naht.

2. Stadium: Stadium des Farbschillerns. Es erscheinen nahe dem hinteren Linsenpol goldgelbe Trübungen. Auf Beleuchtung zeigt sich dabei ein farbiges Aufblitzen, das von V o g t als Farbschillern bezeichnet wurde.

Die histologischen Befunde dieser beiden Stadien zeigen Zellen, die sich vom Linsenäquator nach der Polregion der posterioren Kapsel hinziehen. Es entstehen Granulaerscheinungen. Dabei zeigen die Zellen atrophische Nuclei mit irregulären Formen. Die Zellen unter der hinteren Kapsel wurden von B e c k e r als isolierte Epithelzellen und von W i n t e r s t e i n als Epithelinseln bezeichnet.

3. Stadium: Schlüssel- oder büschelartige graue Trübungen. Sie erscheinen zuerst in der Region des hinteren Linsenpols. Sie gehen in eine von M a s u d a und C o g a n beschriebene "Pfannkuchenform" über.

Die histopathologischen Untersuchungen zu diesem Stadium zeigen Wedls Blaszellen, die mit hyalinem, degeneriertem Protoplasma angefüllt sind, das sehr wenige und kleine Nuclei enthält. Man konnte dieselben am hinteren Linsenpol erkennen. Die Zellen nehmen zahlenmäßig langsam zu und bilden schließlich mehrere Schichten um den posterioren Cortex der Linse in einer Art "Pfannkuchenform".

4. Stadium: Vorgerticktes Bestrahlungskataraktstadium. Die Trübung bildet sich nicht nur in einer Ebene aus, sondern nun auch in der saggitalen Ebene. Die Trübung hat jetzt ein salz- und pfefferkörniges Aussehen. Sie geht später in eine spindelförmige Trübung in der vorderen Rinde über.

Histologisch findet man in der hinteren Linsenrinde Blaszellen mit fettiger Degeneration. Einige der Blaszellen werden in Morgansche Kügelchen umgebildet. Die Linsenfasern in der vorderen Linsenrinde sind zum Teil schon eingeschmolzen.

5. Stadium: Stadium der maturen Katarakt. Die Trübung ist jetzt über die ganze vordere Linsenrinde verbreitet und entwickelt sich zu einer reifen Trübung. Die Linse wird milchig weiß und es zeigt sich ein Wasserspalt an der vorderen Naht.

Histologisch kann man an allen Fasern Zerstörungen und Einschmelzungen erkennen.

Die hier in 5 Stadien beschriebene Entwicklung einer Strahlenkatarakt entspricht der zahlreich in der Literatur berichteten Tatsache, daß bei Strahlenkatarakten die Veränderungen zuerst an der hinteren und später an der vorderen Rinde entstehen.

Wenn man Kaninchenaugen mit sehr großen Dosen bestrahlt, kommt es zu äquatorialen Veränderungen, die sich z.B. darin äußern, daß die Schleife der Nuclei am Linsenäquator degeneriert ist und eine völlig unregelmäßige Anordnung zeigt. Die Anzahl der Nuclei ist verringert. Die Nuclei haben sich zur hinteren Rinde hin verschoben. Je mehr die Dosis wächst, umso augenscheinlicher werden diese Symptome. Bei der größten Dosis, die angewandt wurde, nämlich 2000 r, verlor die Schleife restlos ihre Form und verschwand völlig.

Die Veränderungen der Epithelzellen der Linse bei verschiedenen Bestrahlungsdosen haben sich bei histologischen Untersuchungen folgendermaßen gezeigt.

Man bestrahlte Ratten mit 800 r und bemerkte nach ca. 300 Tagen am Linsenepithel kleine pyknische Nuclei, die unregelmäßig in ihrer Anordnung und Größe waren. Bei Röntgendosen mit 1000 r bemerkte man nach dem 150. Tage allmähliche Atrophie und Degeneration der Zellen des Linsenepithels mit unregelmäßigen Nuclei, zerstörten Nuclei und Riesenzellen. Mit zunehmender Dosis nahmen die eben beschriebenen Symptome zu. Bei Dosen von 1200 bis 1400 r waren nach 250 Tagen die Epithelzellen der Linse noch weiter degeneriert und atrophisch. Im

Protoplasma erscheinen einige Vacuolen und an einigen Stellen des Linsenepithels war schon ein Zellenschwund zu verzeichnen.

O k u z a w a hat die Veränderungen des Linsenepithels an Probeexcissionen geprüft. Er hat dabei Gewebsstücke nach 1 bis 22 Wochen untersucht. Am Anfang konnte man mitotische nucleare Teilung mit Vacuolen im Zytoplasma beobachten, nach ca. 4 Wochen sah man degenerative Veränderungen an den Nuclei, die sich in Pyknose, Karyolyse und Vaskularisationen äußerten.

h. Größere Strahlenempfindlichkeit von jüngerem Gewebe

In Versuchsreihen mit Tieren hat man eine größere Empfindlichkeit junger Linsen feststellen können. Danach muß man annehmen, daß die Linsen von Kindern wesentlich radiosensibler sind als die der Erwachsenen. Es muß also eine kindliche Strahlenkatarakt schon aus niedrigeren Dosen resultieren, die Strahlenkatarakte müssen früher in Erscheinung treten und der Anteil der progressiven Strahlenkatarakte muß größer sein.

Diese Tatsachen haben M e r r i a m und F o c h t in ihren Untersuchungen bestätigt. Sie verglichen das Auftreten von Bestrahlungskatarakten bei Kindern unter einem Jahr, bei Kindern von einem bis vier Jahren und bei Erwachsenen. Mit einer durchschnittlichen Dosis von 550 bis 1000 r zeigte es sich, daß bei den Kindern unter einem Jahr 62.5 % der Katarakte progressiv und 37.5 % stationär verliefen. Bei den zwei bis vier Jahre alten Kindern waren nur 25 % der Strahlenkatarakte progressiv und 75 % stationär und die Erwachsenen zeigten ein Drittel progressive sowie zwei Drittel stationäre Katarakte.

Weiterhin konnte man bei Kindern unter einem Jahr ein Absinken der Latenzperiode beobachten, während diese vom zweiten bis dritten Lebensjahr an offenbar vom Alter des Patienten nicht

beeinflusst wird.

Die Linse des fetalen Auges ist gegenüber Bestrahlung am empfindlichsten. Jedoch sind die pathologischen Veränderungen nach der Bestrahlung bei jungen und erwachsenen Linsen im wesentlichen die gleichen.

Von K a n d o r i wurden Ratten verschiedener Altersgruppen bestrahlt. Wenn man 1 Monat alte Ratten mit 1000 r bestrahlt, so sieht man nach dem 5. Tage auf dem bestrahlten Feld des Augenlides Anschwellungen und nach ca. 3 Wochen Epilation. Am 50. Tage beginnt eine feine Trübung in der Peripherie und an der vorderen Kapsel der Linse sowie eine kompakte Trübung in der Gegend des hinteren Linsenpols, bis sich endlich eine reife Katarakt entwickelt. Bei 3 Monate alten Ratten dagegen fand man am 28. Tage geringe Epilation, am 150. Tage eine tüpfelartige Trübung am hinteren Linsenpol und radiale Trübungen unter der vorderen Kapsel am Linsenäquator. Erst am 250. Tage zeigte sich eine reife Katarakt. Man sieht also deutliche Unterschiede der Phänomene bei 1 und 3 Monate alten Ratten trotz gleicher Dosis und auch gleicher sonstiger Bedingungen.

1. Wachstumshemmungen der Linse nach Bestrahlung

K r o k o w s k y und E h l i n g stellten am röntgenbestrahlten Auge Wachstumshemmungen fest. Sie konnten in Versuchen beobachten, daß eine Röntgenstrahlen-Dosis von über 2200 rad nach 3 1/2 Wochen eine Totaltrübung der Linse hervorrief. Geringere Dosen zwischen 1230 und 1480 rad führten zu Rindentrübungen und solche zwischen 350 und 750 rad zu Nahttrübungen der Linse. Bemerkenswert ist jedoch, daß schon die geringsten Strahlenmengen, die noch keine Trübungen hervorriefen, eine Hemmung des Linsenwachstums herbeiführten. Die Abhängigkeit von der Strahlendosis ist dabei linear. Der stärkste Grad der Wachstumshemmung, ungefähr bis 1/3 des

Normalgewichtes, wird - wie auch eine vollständige Trübung - mit einer Röntgenstrahlen-Dosis von 2200 rad erzielt. Nach diesen Erfahrungen ist auch bei den kleinsten Strahlendosen, die man auf das Auge verabreicht, an die durch die Strahlen verursachte Wachstumshemmung der Linse zu denken.

4. Linsenveränderungen durch Neutronenstrahlen

D o l l f u ß hat die folgenden Veränderungen bei an einem Zyklotron tätigen Arbeitern festgestellt: Teleangiektasien im Gesicht, Epilation des linken Unterarmes bei Linkshändern sowie Veränderungen an der Linse. Die Linsen beider Augen zeigten zentrale Strahlenkatarakte der hinteren Schale, Farbschillern der Trübungen und Bläschen in der vorderen Rinde. Der Visus beiderseits war stark herabgesetzt. Die Linsenveränderungen wurden durch Neutronenstrahlen hervorgerufen.

K r a u s e und B o n d haben Neutronenkatarakte beschrieben, die von Neutronenstrahlungen am Zyklotron oder von Kernspaltungsexplosionen herrühren. Wie bei den Röntgenstrahlen kommt es bei der Einwirkung von Neutronenstrahlen auch zunächst zu Epithelschädigungen der Linse, die Anlaß geben zur Produktion abnormer Linsenfasern in den subcorticalen Schichten und die das Substrat beginnender Linsentrübungen bilden.

Die Verfasser vertreten die Ansicht, daß die Ursache der Katarakte in der primären Schädigung des Keimepithels der Linse zu suchen ist, die wiederum durch die Verringerung der Zahl der Zellteilungen ausgelöst wird.

F r i e d e n w a l d berichtete 1953 über die Befunde bei 16 Physikern, die durch Arbeiten am Zyklotron Strahlenkatarakte erlitten haben. 1959 führte W o o d s die Schlußuntersuchung bei diesen Patienten an der John Hopkins Universität durch. Von diesen Patienten waren in der Zwischenzeit eine ganze Reihe erfolgreich operiert worden.

5. Strahlenkatarakte nach Mikrowellenbestrahlung

W i l l i a m s , M o n a h a m , N i c h o l s o n und A l d v i l stellten Untersuchungen über die Mikrowellenbestrahlung und deren Schädlichkeit an. In Versuchen haben sie 58 Kaninchen mit Mikrowellen bestrahlt und haben das Entstehen der Linsentrübungen in Abhängigkeit von der Energie und der Behandlungszeit beobachtet. Sie verwendeten 12,3 cm Mikrowellen und konnten bei 32 der bestrahlten 58 Kaninchen Strahlenkatarakte feststellen. Sie teilten die Katarakte je nach dem Grad der Trübung in 3 Gruppen ein.

An erster Stelle stehen die minimalen Katarakte, an zweiter Stelle die circumscripten und an dritter schließlich die diffus irregulären Katarakte. Alle Trübungen entstanden dabei im hinteren Linsensegment. Die minimalen Trübungen waren verschieden stark ausgeprägt und führten zu Funktionsstörungen des Auges. Die circumscripten Trübungen hatten eine runde oder ovale Form mit zum Teil scharfen und lichtstarken Rändern; der Kern der Trübungen war dabei weniger dicht. Die diffus irregulären Katarakte zeichneten sich durch besondere Streifung und Vacuolenbildung aus und hatten oft die Tendenz, auf die Retina überzugreifen. Wenn man sehr hohe Energie wählte, so entstanden zu den eben beschriebenen Veränderungen noch zusätzlich ödematöse Anschwellungen der Lider und Conjunctiven sowie Enophthalmus und Miosis. Die Latenzzeit der Kataraktentstehung betrug bei den Versuchstieren zwischen 1 und 14 Tagen und der Grad der Schädigung ist umgekehrt proportional dieser Zeit.

Nach L i e b und G e e r a e t s konnten bisher beim Menschen Strahlenkatarakte durch Mikro- oder Radarwellen nicht beobachtet werden. Dabei wird die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, daß die letale Dosis für Ganzkörperbestrahlung geringer ist als die kataraktogene Dosis.

VI. Veränderungen der Netzhaut nach Bestrahlung

Von Hicks und Montgomery wird über Experimente berichtet, in denen mit Röntgenbestrahlung von mehr als 2000 r akute schädliche Effekte in der neuralen Struktur der Retina von erwachsenen Säugetieren hervorgerufen wurden. Diese Erscheinungen werden als Strahlenretinopathie bezeichnet. Die akute Strahlenretinopathie bestand aus irreversibler Beeinträchtigung oder Aufhebung des Elektroretinogramms. Später kam es zur Pyknose und zur Autolyse der Stabnuclei und es entwickelte sich eine ausgedehnte Atrophie und Degeneration der äußeren Retinaschichten. Affen zeigten bei Strahlenaussetzung mit Cobalt 60-Gamma-Strahlen, Spaltungsneutronen, Thermalneutronen und einer Kombination von Cobalt 60-Gamma-Strahlen mit Spaltungsneutronen die gleichen Retinaveränderungen.

Cibis und Brown haben 3 Bestrahlungsserien durchgeführt, um die verschiedenen Phasen der Retinaveränderungen infolge Bestrahlung darzustellen.

In der ersten Serie erhielten 92 Affen eine Ganzkörper-Gammabestrahlung mit Dosen zwischen 500 r und 30000 r. Bei der zweiten Serie wurde eine genau festgelegte Dosis von 10000 r Cobalt 60-Gamma-Strahlen in 3 verschiedenen Gruppierungen verabreicht. Bei der ersten Gruppe wurde die Bestrahlung nur auf den Kopf gegeben, bei der zweiten Gruppe nur auf den Körper, dabei war der Kopf abgedeckt, und bei der dritten Gruppe erfolgte die Bestrahlung auf den Körper und auf den Kopf. In der dritten Serie wurden 25 Affen mit gemischten Neutronen-Gamma-Strahlen im Verhältnis 6 : 1 ganzkörperbestrahlt. Die Dosierungen bewegten sich zwischen 2500 und 30000 rep.

Pathologische Veränderungen an der Retina entwickelten sich nur in den Fällen, bei denen die Augen der Bestrahlung direkt

ausgesetzt worden waren. Bei den Ganzkörperbestrahlungen mit abgedecktem Kopf gab es keine Augenveränderungen.

Die Ergebnisse der Bestrahlung sahen folgendermaßen aus: Etwa 20 Minuten nach der Aussetzung mit ungefähr 30000 rep Neutronen-Gammabestrahlung konnte man bei 25 % der Stäbchennuclei die Anzeichen beginnender Pyknose sehen. Nach ungefähr einer halben Stunde waren 70 % der Stäbchennuclei pyknotisch und nach 1 1/2 Stunden 100 %. Bei der reinen Cobalt 60-Gammabestrahlung mit fester Dosis betrug die latente Periode der pyknotischen Veränderungen der Stäbchennuclei ungefähr 2 bis 3 Stunden, nach etwa 4 Stunden waren 70 % von ihnen vollständig pyknotisch. Die Nuclei zeigten sich als kontrahierte und mißgestaltete Haufen, die von einer klaren Zone ödematösen Zytoplasmas umgeben waren. Die Ödeme der äußeren Netzhautschichten entstanden meist gleichzeitig mit der Karyopyknose. Das End- oder Höchststadium der ödematösen Veränderungen in den äußeren Netzhautschichten war etwa zwischen 48 und 72 Stunden nach der Bestrahlung erreicht. Der Anfang und das Fortschreiten des retinalen Ödems befanden sich zumeist im Verhältnis zu den angewandten Dosen.

Eine Versuchsbeispiele seien angeführt, um die betreffenden Netzhautveränderungen mit den entsprechenden Dosen zu vergleichen.

Mit einer Dosis von 6000 r Gammastrahlen auf den nicht geschützten Kopf konnte man nach 13 Tagen ein vorgerücktes Stadium der Atrophie und der Degeneration der äußeren Nuclearschichten beobachten, dabei blieben lediglich eine Schicht Zäpfchennuclei und einige pyknotische Stäbchennuclei erhalten.

Bei 10000 r Gammastrahlen konnte man nach 12 Stunden 100 % Pyknose der Stäbchenzellen registrieren, sowie ein ziemlich weit fortgeschrittenes Ödemstadium der äußeren Netzhautschichten. Dazu kam es noch zu einer Zerstörung der Basilarschicht.

Mit Dosen um 17000 rep Neutronen-Gammabestrahlung konnte man ein vorgerücktes Pyknose- und Ödemstadium der äußeren Retinaschichten 17 Stunden nach der Bestrahlung erkennen.

Nach diesen Versuchen kann man feststellen, daß Dosen ionisierter Strahlung von mehr als 10000 r direkt bipolare Zellen schädigen. Dosen, die sogar 30000 r überschreiten, schädigen alle 3 Typen der Retinaneurone.

Neben den oben beschriebenen Symptomen der Strahlenretinopathie sah man gelegentlich auch vasculäre Veränderungen in der Retina, wie Hämorrhagie und exudative Geschehnisse.

Die Netzhautveränderungen der Menschen von Hiroshima und Nagasaki sind den Untersuchungen zufolge meist vasculären Ursprungs gewesen und waren öfter in den inneren als in den äußeren Netzhautschichten zu finden.

VII. Spätschädigungen am Auge nach Bestrahlung

Ein sehr wichtiger Aspekt bei der Betrachtung von Strahlenkomplikationen ist die Spätschädigung. Es wird dazu in den entsprechenden Arbeiten immer wieder darauf hingewiesen, daß man bei den verschiedensten Augenerkrankungen, bei denen man mit konservativen Methoden keinerlei Erfolge erzielen konnte, durch Bestrahlung zunächst völlige Heilung erreichte und die Patienten auch auf Jahre hinaus völlig beschwerdefrei blieben, bis eines Tages eine Spätschädigung durch die schon viele Jahre zurückliegende Bestrahlung auftrat.

1. Beispiele für Spätschädigungen an der Cornea

F r i e d e n w a l d hat die Bestrahlungsschäden an der Cornea in zwei Gruppen eingeteilt:

(1) Diejenigen Schäden, die 1 bis 3 Wochen nach der Bestrahlung entstehen. Diese bezeichnet der Autor als sogenannte normale oder unmittelbare Reaktion. Sie sind gekennzeichnet durch Hyperämie und Ödeme mit Nekrosen sowie durch Proliferation.

(2) Die späte Reaktion. Sie ist gekennzeichnet durch zentrale, oberflächliche, punktförmige Trübungen und bei sehr hohen Dosen durch vollständige Trübung der Cornea.

M a n n und W a t t haben zwei typische Fälle später cornealer Veränderungen nach Bestrahlung beschrieben, die erst nach einer jahrelangen Latenzzeit auftraten.

Im ersten Fall handelt es sich um einen 56-jährigen Mann, der seit 1957 über vermindertes Sehvermögen und oberflächlichen Reizzustand des linken Auges klagte. Der Patient hatte im Laufe des Jahres 1957 viele Ärzte aufgesucht und eine Reihe Medikamente, einschließlich Cortison, erhalten, ohne daß eine Besserung eintrat. Die Anamnese zeigt, daß der Patient 1917 eine Syphilis hatte, die mit Salversan erfolgreich behandelt werden konnte. Die serologischen Testreaktionen waren im Jahr 1957 negativ. 1942 unterzog sich der Patient beiderseits einer Kataraktextraktion mit normalem Verlauf und anschließendem normalen Sehvermögen mit Stargläsern. 1952 erkrankte er an einer Cyste der Vorderkammer (Iriseinschlußcyste). Deshalb erhielt er im November und Dezember 1952 eine Röntgenbestrahlungsserie von insgesamt 4048 r (85 kV, 1.5 mm Al-Filter, 5 cm Entfernung) in 10 getrennten Dosen. Der Visus des linken Auges war herabgesetzt.

1957 kam der Patient also mit den oben beschriebenen Beschwerden. Der Befund zeigte ein normales aphakes rechtes Auge. Links dagegen war die Cornea verschwommen, sie hatte glasiges Aussehen und zeigte eine diffuse, punktierte Fleckung mit zentralen und blasigen Veränderungen des Epithels. Man konnte bei 12 Uhr eine Iriscyste erkennen. Die Pupille war

klein und die conjunctivale sowie die corneale Sensibilität waren herabgesetzt. Für ca. 3 Wochen hat man eine konservative Therapie mit Antibiotica und dehydrierenden Agentien in verschiedenen Kombinationen versucht. Es trat keine Besserung ein. Man erwog eine corneale Transplantation, verwarf dieselbe jedoch wieder und enucleierte schließlich das linke Auge ohne Zwischenfälle. Der pathologische Befund ergab ein stark ödematöses corneales Epithel, einen Strahleneffekt an den subconjunctivalen Gefäßen und Gefäßinjektionen der Cornea. Ein Strahleneffekt zeigte sich auch an den Gefäßen der Cornea über der Cyste. Die Vorderkammer war durch die Cyste verengt und die Iris war tiefer gelegen und sehr dünn. Ebenso waren die Ciliarkörper und die Retina dünn. Die 2.5 mm große Cyste breitete sich von der Iriswurzel gegen den vorderen Anteil des Ciliarkörpers und die limbusnahen Anteile der Hornhaut aus. Die Diagnose lautete: Keratitis nach Bestrahlung.

Dieses Beispiel zeigt, daß hier der eigentliche Anlaß zur Bestrahlung, nämlich die Cyste der Vorderkammer, durch die Röntgenstrahlentherapie nicht beseitigt werden konnte. Diese bestand sogar noch nach 4 Jahren, wie es der Spaltlampenbefund und der pathologische Befund nach der Enucleation beweisen. Dazu ist nach 4 Jahren noch eine Strahlenkomplikation getreten, in diesem Falle eine ganz hartnäckige Strahlenkeratitis, die jeder konservativen Behandlung trotzte und eine Enucleation erforderlich machte.

Im zweiten Fall handelt es sich um eine 67-jährige Frau, die in der Anamnese 1946 rechts und 1947 links eine komplikationslose Kataraktextraktion hatte und anschließend zufriedenstellendes, binoculares Sehen erreichte. Diese Frau bekam im Juli 1947 ganz plötzlich ein gerötetes, schmerzhaftes linkes Auge mit epitheliales Tiefenwachstum am oberen Teil des Corneaendothels. Es wurde eine Röntgenstrahlen-Behandlung durchgeführt mit einer Gesamtdosis von 904 r (140 kV, 1 mm

Al-Filter und 50 cm Entfernung). Der Augendruck betrug rechts 25 und links 40 mm Hg. Der Befund ergab nach der Bestrahlung links eine geringe diffuse Trübung und ödematöse Veränderung der Hornhaut und des beschriebenen Tiefenwachstums derselben. Nach Gaben von 2-prozentigem Pilocarpin normalisierte sich der Augendruck links auf 17 mm Hg, und das epitheliale Tiefenwachstum blieb stationär. Die cornealen Veränderungen besserten sich. Die Sehkraft konnte aber wegen einer Membrane im Pupillargebiet nicht wesentlich verbessert werden. Wegen des Visus wurde 1948 eine Discission unternommen, die aber auch keine wesentliche Sehverbesserung brachte. Unter weiteren Kontrollen und Behandlungen hatte es den Anschein, als bliebe alles in stationärem Zustande. Aber 1953, fast 6 Jahre nach der Bestrahlung, kam es zu einem plötzlichen starken conjunctivalen und cornealen Ödem des linken Auges, das noch 1957 mit dem folgenden Befund bestand: Die Cornea zeigte eine stark verminderte Sensibilität und eine ödematöse Schwellung. Eine Vascularisation war nicht zu beobachten. Die Conjunctiva zeigte Hyperämie und Chemosis. Der Augendruck war normal und das Sehvermögen auf Händebewegen vermindert. Es bestand keine Schmerzhaftigkeit. Man versuchte, das Ödem mit Cortison, Adrenalin und 40-prozentiger Glucose zu behandeln, aber die Bemühungen blieben ergebnislos. Obwohl die verabfolgten Dosen unter den empfohlenen Maximaldosen lagen, im zweiten Falle sogar weniger als 1000 r betrugen, sind diese schweren Strahlenschäden entstanden.

In beiden Fällen kam es zunächst zu einer scheinbaren Heilung der Erkrankung, wie man oft durch eine Strahlenbehandlung zunächst eine Besserung des Krankheitsbildes oder wenigstens ein Aufhalten des Fortschreitens des Krankheitsprozesses erzielt. Nach Jahren erst entwickelt sich dann oft eine Strahlenkeratitis wie bei diesen beiden Beispielen.

- 30 -

2. Carcinom des vorderen Augenabschnittes als Spätschädigung. (Ein Fall aus der Universitäts-Augenklinik Frankfurt/M)

Eine 60 Jahre alte Patientin bemerkte im Frühjahr 1950 erstmalig eine Sehverschlechterung des linken Auges. Der behandelnde Augenarzt stellte eine Entzündung fest. Nach medikamentöser Behandlung trat zunächst eine Besserung des Zustandes ein. Ein halbes Jahr später, im Herbst 1950, kam es erneut zur Entzündung des linken Auges mit Druckgefühl und Schmerzen. Es erfolgte daraufhin eine stationäre Behandlung in der Universitäts-Augenklinik Frankfurt/M. Aufgrund des klinischen Bildes wurde die Möglichkeit eines Glaukoma hämorrhagicum bei bestehender Zentralvenenthrombose oder die Möglichkeit eines Sekundärglaukoms bei Iridocyclitis angenommen. Da außerdem eine defekte Lichtscheinprojektion bestand, wurde eine Röntgenbestrahlung mit 150 % HED eingeleitet, die bereits nach der vierten Bestrahlung Schmerzfreiheit brachte.

Im April 1955 wurde bei der poliklinischen Kontrolle eine hochgradige Phthisis bulbi des linken Auges festgestellt. Erst 4 Jahre später suchte die Patientin wegen einer Schwellung der Bindehaut im nasalen Abschnitt des linken Auges die Poliklinik wieder auf. Es erfolgte erneut sofortige stationäre Aufnahme, und es wurde eine Probeexcision gemacht. Die histologische Untersuchung ergab ein unreifes, solides Carcinom mit Nekrosenbildung. Es erfolgte sofortige Exenteratio orbitae des linken Auges.

Die Anamnese und der klinische Verlauf weisen auf zwei Möglichkeiten der Tumorentstehung hin:

- (1) Durch die erfolgte Röntgenbestrahlung. Es wurden insgesamt 4 Bestrahlungen mit zusammen 700 r durchgeführt. Da aber diese Bestrahlung nur in einer kurzen Zeit stattfand und in der Zeit von 9 Jahren keine weitere Bestrahlung mehr erfolgte, ist folgende 2. Möglichkeit wahrscheinlicher.

- (2) Entstehung des Carcinoms auf dem Boden einer Phthisis bulbi als Folge einer sich über 9 Jahre erstreckenden chronischen Entzündung.

Die Ursache der Tumorentstehung konnte im vorliegenden Falle nicht eindeutig geklärt werden. Die Möglichkeit der Schädigung durch Röntgenstrahlen ist ohne weiteres gegeben, hinsichtlich der Dosis und in Anbetracht der oben schon erwähnten späten Reaktionen nach Bestrahlungen, die schon Jahre zurückliegen. Andererseits müßte in diesem Zusammenhang der Begriff der Reiztheorie für die Geschwulstentstehung, der schon von V i r c h o w erwähnt worden ist, unbedingt mit in Betracht gezogen werden. Denn man hat immer wieder feststellen können, daß sich auf dem Boden langandauernder Entzündungen Carcinome entwickelt haben.

3. Dermatitis der Lider als Spätschaden

N o r d m a n n konnte die Empfindlichkeit der Linse gegenüber Bestrahlung trotz sorgfältiger Abdeckung der Augen anhand eines Spätschadens nachweisen.

Ein Patient war mit 8 Jahren wegen einer Mikrosporie mit weichen Röntgenstrahlen bestrahlt worden. Beide Augen waren durch Abdeckung geschützt worden. Nachdem die Epilation erfolgt war, traten auf beiden Seiten Katarakte auf und die Gesichtshaut war an den Seiten deutlich durch Strahleneinwirkung verändert, dafür schien aber die Orbitalgegend keine Auffälligkeiten zu zeigen. Da auch keine Epilation der Brauen und Wimpern zu bemerken war, konnte man an eine direkte Beeinflussung der Linsen durch Röntgenstrahlen nicht recht glauben. Erst nach 25 Jahren trat eine Radiodermatitis auf beiden Lidern auf, sogar mit einem teilweisen Epilationseffekt, so daß wohl ein Strahlenschaden der Linse anzunehmen ist.

D. STRAHLENSCHÄDENVERHÜTUNG

I. Chemische Grundlagen der Strahlenschädenverhütung

Medikamente zur Strahlenschädenverhütung sollen einmal die Strahlenempfindlichkeit des Organismus vermindern und zum anderen eine Schutzwirkung vor den Strahlungen ausüben.

Nachdem man schon umfassende Kenntnisse über die schädigende Wirkung der energiereichen Strahlen gesammelt hat, ist man in der modernen Strahlentherapie darauf bedacht, die Bestrahlungsstelle eng einzukreisen, damit das umliegende Körpergewebe so wenig wie möglich geschädigt wird. Die zu bestrahlende Stelle soll aber andererseits eine möglichst große Bestrahlungsdosis abbekommen.

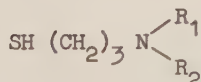
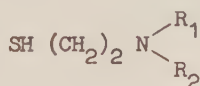
Man hat deshalb bei der Bestrahlungstherapie chemische Strahlenschutzmittel gegeben, die die Zellen des benachbarten Gewebes vor den Strahlen und deren schädigenden Einflüssen schützen sollen. Dabei wurde festgestellt, daß man die bisher bekannten chemischen Strahlenschutzmedikamente vor der Bestrahlung verabreichen muß, denn bei Gabe nach oder während der Bestrahlung bleiben sie wirkungslos.

Die Kombination von Bestrahlung mit der Verabreichung von chemischen Strahlenschutzmitteln soll auch Nebeneffekte, wie den Strahlenkater, der im allgemeinen zwischen 1000 und 1200 r auftritt beeinflussen und auch Leberschädigungen usw. vermeiden. Vor allem aber kann das durch die Einwirkung energiereicher Strahlen hervorgerufene Entstehen freier Radikale und Peroxyde in den Zellen (siehe

Abschnitt B), das sich - wie z.B. L a n g e n d o r f zusammenfassend darstellte - hauptsächlich in der Verminderung der Lebensfähigkeit der Zelle, der Störung des Zellteilungsmechanismus und der Bildung untypischer Zellformen (siehe auch Abschnitt A) auswirkt, durch diese chemischen Strahlenschutzmittel unterbunden werden. Die gesunden Zellen erhalten so einen wirksamen Schutz.

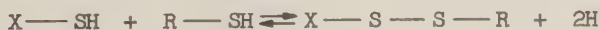
Durch viele Versuche in vitro konnte man zeigen, daß bei Bestrahlung solche Enzyme, die eine aktivierende SH-Gruppe enthalten, schon bei einer kleinen Strahlendosis inaktiv werden. Setzt man der Enzymlösung jedoch SH-Körper - beispielsweise in Form von Cystein - zu, so wurden diese Enzyme nicht mehr inaktiviert.

Im Folgenden sind zwei strahlenschützende SH-Körper angeführt (siehe z.B. R a j e w s k y und J o k l i k).



Es stellen R_1 Wasserstoff und R_2 Alkylreste dar. Diese Verbindungen bilden im Organismus Thiolkörper. In den folgenden Gleichungen sind die Reaktionsmöglichkeiten zwischen Thiolen und Disulfiden dargestellt.

Oxydoreduktionen:

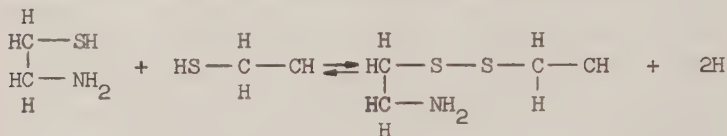


Substituentenaustausch:



R bedeutet Cysteamin, X bedeutet Glutathion, Enzyme oder Proteine.

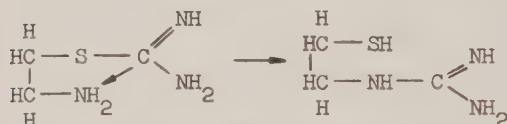
Die folgenden Gleichungen zeigen als Beispiele den Wirkungsmechanismus dreier Strahlenschutzmedikamente, nämlich des Cysteamin, des β -Aminoäthylisothiuronium und des β -Aminoäthylisothiuroniumbromid-hydrobromid ($\text{AET} \cdot \text{Br} \cdot \text{HBr}$).



Cysteamin

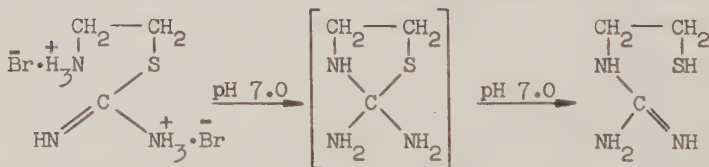
Polypeptid-
kette

gemischtes Disulfid
(Cysteamin + Protein)



β -Aminoäthylisothiuronium (AET)

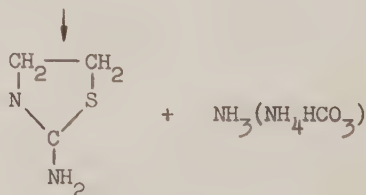
N-Guanidyl-cysteamin
 β -Mercaptoäthylguanidid (MEG)



β -Aminoäthylisothiuroniumbromid-hydrobromid
($\text{AET} \cdot \text{Br} \cdot \text{HBr}$)

(nicht stabiles Zwischenprodukt)

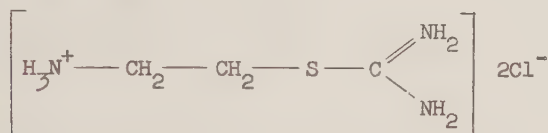
β -Mercaptoäthylguanidin (MEG)



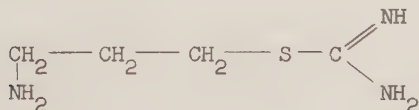
Das $\text{AET} \cdot \text{Br} \cdot \text{HBr}$ beruht in seiner Wirkung darauf, daß es im Organismus, nachdem die Ureid-Gruppe an das Stickstoffatom gebunden ist, in β -Mercaptoäthylguanidin (MEG) oder in

2-Aminothiazolin (2AT) übergeht. Das MEG befindet sich nach der Gabe rasch im Gewebe des Organismus und kann damit schnell zum Abbau freier Radikale in wichtigen Organen wie Niere, Leber, Milz und Knochenmark, die besonders strahlenempfindlich sind, verwendet werden.

Ähnlich in seiner Wirkung ist das β -Aminoäthylisothiuronium-chlorid-hydrochlorid.



Ein weiteres wirksames Strahlenschutzmedikament ist das γ -Aminopropylisothiuronium (APT)



Die Strahlenschutzwirkung dieser SH-Körper beruht vor allem darauf, daß die infolge Bestrahlung auftretenden Spaltprodukte des Wassers von ihnen unschädlich gemacht werden, ehe sie die sehr strahlenempfindlichen SH-Gruppen des Systems treffen, oder aber sie reagieren für kurze Zeit mit den freien SH-Gruppen der Enzyme und schützen somit die strahlenempfindlichen SH-Gruppen des Systems vor den schädlichen Radikalen, die durch die Bestrahlung entstanden sind.

Für den Abbau dieser schädlichen Radikale in Leber, Niere, Knochenmark und Milz sorgen vor allem das β -Aminoäthylisothiuronium und seine Abkömmlinge, das β -Aminoäthylisothiuroniumbromid-hydrobromid und das β -Aminoäthylisothiuronium-chlorid-hydrochlorid. Die Wirksamkeit des β -Aminoäthylisothiuronium beruht darauf, daß aus ihm im Organismus - wie auch die Formel zeigt - das β -Mercaptoäthylguanidin gebildet wird

und dieses die durch die Bestrahlung entstandenen freien Radikale unschädlich macht, indem es sich mit diesen verbindet.

Von K o c h und S c h w a r z e wird für das β -Amino-äthylisothiouronium eine Dosierung angegeben. Es wird eine Maximaldosis von 10 mg Substanz je Kilogramm Körpergewicht empfohlen. Die Gabe von einem Dragee mit 250 mg Substanz 20 bis 30 Minuten vor der Bestrahlung in Kombination mit Streptomycin unterdrückte die oben beschriebenen Nebenwirkungen wie Strahlenkater, Leberschädigungen usw.

II. Experimentelle Ergebnisse der Strahlenschädenverhütung

1. Cystein, Cysteamin und Cystamin

Zahlreiche und aufschlußreiche Ergebnisse von Tierversuchen mit Cystein, Cysteamin und Cystamin wurden u.a. von S c h u b e r t , M a a s s und H e n k e , sowie von L o r e n z und von H a g e n angegeben.

Eine der bedeutendsten frühzeitigen Strahlenreaktionen ist die Abnahme der Leucozyten im Blut. Die Verminderung der Leucozytenanzahl ist zwar bei den Tieren, die vor der Bestrahlung mit Cystein behandelt worden waren, ebenso wie bei den unbehandelten Tieren zu registrieren, jedoch steigt die Zahl der weißen Blutkörperchen nach dem Strahleninsult bei den geschützten Tieren viel schneller wieder an.

Ebenso verhält sich das Körpergewicht der Tiere. Bei beiden Gruppen kommt es am Anfang zu einer etwa gleich großen Gewichtsabnahme. Das Gewicht der unbehandelten Tiere sinkt jedoch weiter ab, während es bei den mit Cystein behandelten Tieren langsam wieder ansteigt.

Eine weitere Frühreaktion der Bestrahlung ist die Hemmung der Desoxyribonucleinsäuresynthese. Diese Synthesehemmung wird jedoch von Cysteingaben wenig beeinflusst.

Die Strahlenreaktionen, die sehr spät nach der Bestrahlung auftreten, beispielsweise Gewebestrukturveränderungen, kann man mit Cysteinbehandlung gut beherrschen. Mit einer größeren Latenzzeit nach der Bestrahlung tritt auch die Verschiebung der Eiweißzusammensetzung im Blutserum ein. Man hat bei Ganzkörperbestrahlungen an Ratten beobachten können, daß nach einigen Tagen die Albumine absinken und die Alpha- und Gammaglobuline ansteigen. Wenn man dagegen vor der Bestrahlung Cystein- oder Cysteamingaben vornimmt, findet diese Stoffwechselstörung der Serumeiweißkörper nicht statt.

Alle diese Ergebnisse der Untersuchungen an Tieren deuten darauf hin, daß die Behandlung mit Cystein vor allem die Erholungsvorgänge der eingetretenen Strahlungsschäden beschleunigen.

Cystein- oder Cysteamingaben zeigen allerdings nur Erfolg, wenn sie vor der Bestrahlung verabreicht werden. Man konnte nachweisen, daß Cystein völlig wirkungslos blieb, wenn man die Injektion nur 30 Sekunden nach der Bestrahlung gab. Auch bei rechtzeitiger Gabe wirken die Schutzstoffe nicht gleichmäßig auf alle Strahlenreaktionen, die sich im lebenden Organismus abwickeln. Es war nachzuweisen, daß solche Reaktionen, die sich schon sehr früh nach einer Bestrahlung abwickeln, von den Strahlenschutzmitteln kaum oder nur geringfügig beeinflusst werden konnten.

Die Disulfidform des Cysteins, das Cystin, besitzt keinerlei Schutzwirkung. Das ist wohl darauf zurückzuführen, daß dieser Stoff keine freie SH-Gruppe besitzt.

2. Natriumcyanid und Serotonin.

Als einer der ersten chemischen Strahlenschutzstoffe wurde von B a c q und H e r v é das Natriumcyanid untersucht. Vor der Bestrahlung verabreicht hat es eine Schutzwirkung, danach verabreicht ist es völlig wirkungslos. Die Schutzsubstanz muß - wie auch bei allen anderen Stoffen - dann im Gewebe vorhanden sein, wenn die reaktionsfähigen Radikale entstehen. Denn wenn erst einmal Zellbestandteile von den Radikalen angegriffen worden sind, ist der entstandene Strahlenschaden nicht mehr reversibel. Das Natriumcyanid kann wegen seiner toxischen Wirkung naturgemäß nicht ohne weiteres angewandt werden.

L a n g e n d o r f f , B e c k , D r e s e l und M e l c h i n g haben in neuerer Zeit über Erfahrungen mit dem Schutzstoff Serotonin berichtet. Danach hat Serotonin einen beträchtlich höheren Schutzeffekt als Cysteamin, das bisher als eines der wirksamsten chemischen Strahlenschutzmittel galt.

3. Adenosintriphosphat

Den Einfluß energiereicher Phosphate und phosphorilierter Vitamine auf die Strahlenempfindlichkeit von Ratte und Maus haben L a n g e n d o r f f , K o c h und H a g e n überprüft. Sie haben dabei an diesen Tieren die Wirkung von Adenosinmonophosphat, Adenosintriphosphat, Adenosin, Synkavit, Aneurinmonophosphat, Aneurindiphosphat, Pyridoxal-5-Phosphat und Laktoflavin-5-Phosphat untersucht.

Adenosin, Adenosinmonophosphat, Synkavit, Aneurinmonophosphat und Pyridoxal-5-Phosphat waren wirkungslos. Aneurindiphosphat und Laktoflavin-5-Phosphat sensibilisierten Ratten, wenn sie vor der Bestrahlung gegeben wurden. Dagegen

zeigte das Adenosintriphosphat bei Ratte und Maus einen deutlichen Schutzeffekt, der dosisabhängig war.

Die mit Adenosintriphosphat (ATP) vor der Bestrahlung behandelten Mäuse wurden resistenter. Ihre LD 50 (mittlere Dosis, bei der 50 % der bestrahlten Tiere sterben) lag dabei um 100 r höher als die der Kontrolltiere. Es war männlichen Tieren 3.5 mg ATP intraperitoneal 15 Minuten vor der Bestrahlung verabreicht worden. Die gleichen Beobachtungen wurden auch an Ratten gemacht. Die Resistenz nahm - wie auch bei den Mäusen - mit steigender ATP-Dosis zu. Als Maximum wurden 10 mg ATP intraperitoneal gegeben, bei einem Gewicht der Ratten zwischen 120 und 140 g.

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen weist eine frühere Arbeit von M a u r e r keine Erfolge mit ATP bei Mäusen aus.

4. Vitamin A

Nach Bestrahlung besteht die Gefahr der unphysiologischen Oxydation des Fermentsulphydryl. Diese Oxydation und weitere schädliche Strahleneffekte soll Vitamin A verhindern.

L a n g h o f und S c h w e n k e unternahmen hierzu zahlreiche Versuche.

Sie bestrahlten 3 Monate alte, 15 bis 20 g schwere männliche Mäuse, denen man 2 Tage vorher 3750 IE Vitamin A (Arovit) per os gegeben hatte, mit der LD 100 von 700 r. Der Vergleich mit den nur bestrahlten Kontrolltieren zeigte, daß eine einmalige Vitamin-A-Gabe 2 Tage vor der Bestrahlung mit LD 100 den Strahlentod der Tiere verzögert. Der Verzögerungseffekt zeigt sich insbesondere zwischen dem 5. und 9. Tag nach der Bestrahlung. Den höchsten Wert konnte man am 8. Tag beobachten. Einige der mit Vitamin A behandelten und mit LD 100 bestrahlten Tiere konnten sogar überleben. Der Allgemeinzustand der mit Vitamin A vorbehandelten Tiere war nach der

Bestrahlung wesentlich zufriedenstellender als der der Kontrolltiere. Diese Experimente wiederholte man im Winter, um festzustellen, inwieweit die Jahreszeit einen veränderten Einfluß auf das Überleben der mit tödlicher Dosis bestrahlten Tiere hat. Man ging dabei von der Überlegung aus, daß den Tieren im Sommer eine an Vitaminen reichere Kost gegeben wird, daß die UV-Bestrahlung länger und intensiver ist und daß sich die Aufzucht der Nachkommenschaft im Ganzen besser gestaltet.

Im Gegensatz zu den Sommertieren überlebte keines der Wintertiere die Bestrahlung länger als 17 Tage. Sie waren ebenso wie die Tiere im Sommer der letalen Dosis von 700 r ausgesetzt worden. Es zeigte sich auch, daß diese Versuchstiere aus dem Winter im Ganzen gesehen viel schneller starben als die Sommertiere.

Beim Menschen ist eine ähnliche, von der Jahreszeit abhängige Strahlenempfindlichkeit bekannt.

Als unmittelbare Todesursache der Mäuse zieht man eine Kokkensepsis in Betracht. Diese kann infolge der verminderten Resistenz entstanden sein, da sonst die Virulenz gerade der Kokken bei diesen Tieren sehr gering ist.

Der günstige Einfluß des Vitamins A wird auf folgende Tatsachen zurückgeführt:

- (1) Für die Funktion der Nebennieren und der Geschlechtsorgane sind große Mengen von Vitamin A erforderlich. Ebenso ist es für die Entgiftungsfunktion von Leber und Nieren wichtig. Um den Strahlenstress zu überwinden, muß u.a. die Nebennierenrindensekretion erhöht werden, und die Zerfallsprodukte, die durch die Einwirkung der Strahlen entstehen, beanspruchen sehr stark die Leber- und Nierentätigkeit.

- (2) Das Vitamin A schützt das Epithel und vermindert somit die Infektionsbereitschaft des Organismus. Die herabgesetzte Abwehrkraft des Körpers ist eines der wichtigsten Symptome der Ganzkörperbestrahlung.
- (3) Das Vitamin A ist in der Lage, die SH-Gruppen der Zellen, die für die Tätigkeit der Fermente wichtig sind, vor einer unphysiologischen Oxydation zu bewahren. Diese Eigenschaft des Vitamin A kann man mit der hauptsächlichen Wirkungskomponente des Cystein und anderer chemischer Strahlenschutzstoffe mit freien SH-Gruppen vergleichen.
- (4) W e i t z e l und B u d d e c k e haben in Versuchsreihen feststellen können, daß sich das Vitamin A in den Gefäßwänden sammelt. L a n g h o f und S c h w e n k e haben bei Versuchen eine Häufung von SH-Gruppen an der Intima nachweisen können. Man muß annehmen, daß diese Sulphydryle - mit großer Wahrscheinlichkeit handelt es sich dabei um Fermentsulphydryle - von großer Wichtigkeit für die Funktion der Grenzflächen der Intima sind. Damit ist auch der anfängliche Gefäßwandschaden in der ersten Strahlenschadenphase zu erklären. Diese Gefäßwandschäden wurden von B e c k e r und F l i e d n e r in neueren Versuchen erkannt. Sie wiesen nach, daß die nach Strahleninsult entstehenden Blutungen im Knochenmark mit den daraus entstehenden Funktionsanomalien unmittelbaren kapillaren Schädigungen zuzuschreiben sind.
- (5) Vitamin-A-Gaben vor der Bestrahlung vermeiden die durch die Bestrahlung entstehenden fettigen Degenerationen. Außerdem glaubt man, daß das Vitamin A die infolge der Bestrahlung verzögerten Mitosen in den Endothelzellen wieder in Gang bringt.
- (6) Weitere Untersuchungen von L e h n a r t z haben gezeigt, daß der Puringehalt im Gewebe nach großen Vitamin-A-Dosen ansteigt und somit das Vitamin A von großer

Bedeutung bei der Regeneration der Zellen ist. Dies erkannte man durch die Zunahme der Zellteilungen nach Vitamin-A-Gaben in das Stratum basale der Haut.

Danach hat sich Vitamin A als wirksames Strahlenschutzmittel erwiesen, bei dem insbesondere die Gefahr der Nebeneffekte ausgeschlossen ist, was für die Höhe der Dosierung von großem Vorteil sein dürfte.

Untersuchungen darüber, inwieweit eine Kombination des Vitamin A mit Vitamin E oder dem Vitamin-B-Komplex - insbesondere dem Vitamin B₁₂ - sowie mit Nucleoproteiden die strahlenschützende Wirkung noch erhöhen, sind bisher nicht bekannt geworden.

III. Strahlenschädenverhütung am Auge

1. Untersuchungen der Mitosis des Linsenepithels nach Bestrahlung

Von S a l l m a n n hat sich mit der Wirkung von Röntgenstrahlen auf den Zellteilungsmechanismus des Linsenepithels bei normalen Kaninchen und solchen, die mit Cystein behandelt wurden, beschäftigt.

Nach Zellzählungen am Linsenepithel normaler gesunder Tiere fand man im Linsenepithel durchschnittlich eine Zahl von 790000 Zellen. Die Zahl der sich teilenden Zellen schwankte zwischen 100 und 280 Zellen bei jüngeren erwachsenen Tieren. Außerdem hat man feststellen können, daß sich die Zellzahlen des rechten und des linken Auges um höchstens 10 % unterscheiden. Das Verhältnis der Zahl der sich teilenden Zellen zu der Zahl der Zellen, die sich in Ruhe befinden, variiert zwischen 18 : 100000 und 27 : 100000. Dieses Verhältnis ändert sich in Abhängigkeit von den einzelnen

Zonen des Linseneithels.

Man unterscheidet 4 Hauptzonen am Linseneithel: Die germinative Zone, die prääquatoriale, die postäquatoriale und die zentrale Zone. Das Verhältnis der sich teilenden zu den ruhenden Zellen war am höchsten in der germinativen Zone im äquatorialen Teil der Linse. Die sich hier teilenden Zellen gehen dann in das Stadium über, in dem sie die Linsenfasern bilden. In der germinativen Zone ist dieses Verhältnis etwa 60 : 100000, in der prääquatorialen Zone dagegen nur 28 : 100000 und in der zentralen Zone sogar nur 0.11 : 100000.

In einer Reihe Untersuchungen wurde festgestellt, daß Bestrahlungsdosen bis zu 5 r, wie sie das geschützte Auge bei Bestrahlungen abbekommen kann, die Zellteilung des Linseneithels nicht berühren. Ganz anders dagegen sieht es bei wesentlich größeren Dosen aus. Wenn man dem Linseneithel eine halbe Stunde lang direkt 1500 r Röntgenstrahlen verabfolgt, so erkannte man bei den Versuchstieren mitotische Gestalten und ein höheres Auftreten der Zellen in der späten Telophase. Nach einstündiger Bestrahlung zeigte sich eine praktisch komplette Hemmung der Zellteilung im Linseneithel. Diese Hemmung der Zellteilung hielt ungefähr 3 bis 4 Tage an. Dann setzte wieder mitotische Aktivität ein, die nach etwa 9 Tagen das normale Maß erreichte. Daran schloß sich eine Periode des überschießenden Wachstums an, in der sich die Menge der sich teilenden Zellen fast verdoppelte. Diese Überkompensation war etwa proportional der Bestrahlungsdosis und dauerte im allgemeinen eine Woche. Diese Überproduktion der Zellen bei der Mitosis wurde in allen vier Zonen des Linseneithels beobachtet, wobei der stärkste Anteil in der germinativen Zone zu finden war.

Strukturelle Veränderungen waren sehr oft und vor allem in der Phase der Überproduktion zu verzeichnen. Man konnte Verklumpungen der Chromosomen in der Meta- und Anaphase, Chro-

mosomenbrückenbildungen in der Ana- und Telophase sowie Chromosomenfragmentationen beobachten. Das Ergebnis der Chromosomenverklumpung war die Pyknose. Weitere Beobachtungen zeigten eine Dispersion geklumpter Chromatinkugeln im Zytoplasma.

Die einzelnen Stadien der nuclearen Fragmentation konnte man gut mit Hilfe der Feulgenreaktion verfolgen. Offenbar führen die pathologischen Mitosen oft zu diesen nuclearen Fragmentationen. Auch C o g a n und D o n a l d s o n sahen diese nuclearen Fragmentationen bei bestrahlten Kaninchen 3 Wochen nach Verabreichung einer Dosis von 1500 r. Es konnte dabei festgestellt werden, daß die größte Zahl der nuclearen Fragmentationen in der germinativen Zone zu finden waren. Die geringste Zahl dagegen fand man in der zentralen Zone. Die nuclearen Zerstörungen sind also vor allem in denjenigen Gebieten des Linsenepithels zu finden, die eine aktive Zellproliferation zu verzeichnen haben. Da die Nuclei dieser Region einen hohen Gehalt an Desoxyribonucleinsäure verzeichnen, liegt der Gedanke nahe, daß der Grad der Radiosensivität auf die cytochemischen Charakteristika dieser Zellen zurückzuführen ist.

2. Wirkung von Cystein-Gaben auf die Mitosis des Linsenepithels

In zahlreichen Versuchen wurde festgestellt, daß durch kurz vor der Bestrahlung verabreichte Cystein-Gaben deutliche Milderungen in der Größe und Progressivität der Strahlenschäden erreicht wurden. Auch die histologischen Veränderungen an den Linsenepithelzellen der Versuchstiere traten in stark herabgesetztem Maß in Erscheinung. Lokale Cystein-Anwendungen haben dagegen keinerlei Erfolg.

Auch hierüber wurden Ergebnisse hauptsächlich von v o n S a l l m a n n veröffentlicht. Er hat in Versuchsreihen

an Kaninchen beobachten können, daß das Ausmaß der nuclearen Zerstörung bei den mit Cystein vorbehandelten Tieren wesentlich geringer war als bei den nicht vorbehandelten Versuchstieren. Die vorbehandelten Tiere zeigten zu Anfang eine nicht so vollständige Unterdrückung der Zellteilung. Dafür war aber der Zeitraum, während dessen die Mitose ausblieb, verlängert und die Geschwindigkeit der Wiederherstellung der normalen Phase verlangsamt. In der Phase der Überproduktion kam es bei weitem nicht zu einer Verdoppelung der Zahl der sich teilenden Zellen.

Wie aus den Ausführungen im zweiten Kapitel dieses Abschnittes hervorgeht, bewirkt also auch hier das im Gewebe vorhandene Cystein ein Abfangen der durch die Bestrahlung entstandenen reaktionfreudigen Radikale. Das Cystein hat einen mäßigenden Einfluß auf die pathologischen Entwicklungen der Mitosis des Linsenepithels nach Bestrahlung.

3. Schutzwirkung von Cystein-Gaben für die Cornea

Zahlreiche Untersuchungen über den Cystein-Schutz der Cornea gegen Betabestrahlung hat M c D o n a l d unternommen.

In einem seiner Versuche hat er 10 Behandlungsäugen und 10 Kontrolläugen untersucht. Die mit Cystein behandelten Äugen, denen er 20 Minuten vor der Bestrahlung 5-prozentiges Cystein subconjunctival verabreicht hatte, bestrahlte er mit 27000 rep Betastrahlen (Strontium 90). Es konnte ein eindeutiger schützender Effekt des Cysteins nachgewiesen werden. Die gleichen Versuche wurden mit zwei mal 7 Tieren und einer Strahlendosis von 40000 rep wiederholt. Dabei zeigten 5 der cysteinbehandelten Äugen keine Schäden, während alle nicht geschützten Äugen Hornhauttrübungen entwickelten. In einem weiteren Versuch erhielten 4 Kaninchen 40000 rep. Die Vorbehandlung mit 5-prozentigem Cystein erfolgte jedoch schon eine Stunde vorher. Schließlich wurden noch 22 Tiere mit

40000 rep Betastrahlen bestrahlt. Die Cystein-Behandlung erfolgte eine Stunde vor der Bestrahlung mit 8-prozentigem Cystein. Die Schutzwirkung des Cysteins war in allen Versuchen offenkundig. Im letzteren Falle war sie sogar noch nach 2 Monaten nachzuweisen.

Bei den Bestrahlungen mit 40000 rep wurde besonderer Wert auf die histologischen Untersuchungen der Cornea nach zwei, vier und acht Wochen gelegt. Die behandelten Augen zeigten am cornealen Epithel weniger epitheliale Auflösung als die nicht behandelten Augen. Der Cystein-Schutz des Epithels wurde nach dem ersten Monat noch offensichtlicher. Das Epithel der ungeschützten Augen wurde immer dünner, während sich das der geschützten Augen nur geringfügig veränderte. Zwei Monate nach der Bestrahlung präsentierte sich das geschützte Epithel mit normaler Dicke und Stratifikation, im Gegensatz zur fehlenden Stratifikation bei den Kontrollaugen.

Der histologische Nachweis des stromalen Schutzes zeigte sich darin, daß das Stroma der behandelten Tiere nach zwei Wochen wieder normales Aussehen aufwies, während bei den Kontrollaugen ödematöse Gebiete und strukturelle Fehlarrangements feststellbar waren. Nur in seltenen Fällen konnte man bei den mit Cystein behandelten Tieren die Symptome der unbehandelten Tiere beobachten, die dann jedoch in wesentlich geringerem Ausmaß auftraten. Nach zwei Monaten entstanden bei den Kontrollaugen Blutgefäßeinsprossungen, die wiederum bei den geschützten Augen nicht auftraten.

Am Endothel der Cornea war der schützende Effekt des Cysteins ebenso nachweisbar. Bei den meisten mit Cystein behandelten Augen war das Endothel der Cornea intakt geblieben, im Gegensatz zu den großen Flächen der endothelialen Auflösung bei den ungeschützten Kontrollaugen zwei Wochen nach der Bestrahlung. Der gleiche Schutzeinfluß war auch noch nach einem

Monat vorhanden. Nach zwei Monaten war das Endothel der mit Cystein behandelten Augen - falls nach der Bestrahlung geringfügig verändert - wieder normal, dagegen zeigte dasjenige aller Kontrollaugen Abnormitäten.

4. Wirkung von Cysteamin-Gaben vor der Bestrahlung

Auch mit Cysteamin-Gaben vor der Bestrahlung wurden zahlreiche Tierversuche durchgeführt. So konnte man durch Cysteamin-Gaben die Kataraktentstehung nach Bestrahlung verzögern. Das ist eine Tatsache, die in Versuchen mit Cystein-Behandlung ebenfalls nachgewiesen wurde.

Am auffallendsten war der Einfluß der Cysteamin-Behandlung jedoch auf die in vielen Fällen nach Bestrahlung entstehende Radiodermatitis und Conjunctivitis. Diese fehlten nach Cysteamin-Gaben fast vollständig oder waren nur sehr schwach ausgebildet. Die Cysteamin-Gaben erfolgten intraperitoneal. Die lokale Anwendung als Tropfen in den Bindehautsack zeigte bezüglich der Radioconjunctivitis und der Katarakte keine Wirkung.

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird ein umfassender Überblick über die neueste und grundlegende ältere Literatur auf den Gebieten der Strahlenschäden und der Strahlenschädenverhütung am Auge gegeben. Dabei sind vor allem die zahlreichen Arbeiten ausländischer Forscher auf diesem Sektor dargestellt.

Nach der Betrachtung neuerer zytologischer Untersuchungen hinsichtlich der Strahlenschädigung des Gewebes und der Erörterung der chemischen Grundlagen der Strahlenschädigung werden, differenziert nach den einzelnen Augenabschnitten, die verschiedenen Bestrahlungsschäden behandelt.

Es werden Veränderungen an der Conjunctiva, der Sklera, der Cornea und der Iris nach Betabestrahlung beschrieben. Ausführliche Abschnitte sind den Veränderungen der Linse und der Retina nach Bestrahlung aller Art gewidmet. Es werden aus Literaturangaben Zusammenhänge zwischen der verabfolgten Strahlendosis und der Zahl der auftretenden stationären und progressiven Katarakte sowie der Latenzzeit ermittelt und graphisch dargestellt.

Nach der Abhandlung der chemischen Grundlagen der Strahlenschädenverhütung werden eingehende Literaturstudien über die medikamentöse Beeinflussung von Strahlenschäden und insbesondere von solchen am Auge in Tierversuchen angegeben.

Bei der Frage der Beeinflussung von Strahlenschäden wird hingewiesen auf bemerkenswerte Versuche, die sich mit der Beobachtung der Mitose des Linsenepithels nach Behandlung mit verschiedenen Strahlenschutzmitteln vor dem Strahleninsult beschäftigen.

SCHRIFTTUM

- Bacq, Z.M., Hervé, A., Lecomte, J. und Fischer, P.
Science 1950, Bd. 111, S. 356
- Barron, E.S.G., Dickmann, S., Mantz, J.A. und Singer, T.P.,
J. Gen. Physiol. 1949, Bd. 32, S. 537
- Barron, E.S.G. und Dickmann, S., J. Gen. Physiol. 1949,
Bd. 32, S. 595
- Becker, J. und Fliedner, Th., Med. Klin. 1957, Bd. 52,
S. 264.
- Birch-Hirschfeld, Klin. Monatsbl. f. Augenh. 1908,
Bd. 46, S. 129 - 137.
- Cibis, P.A. und Brown, D.V.L., Amer. J. Ophthalm. 1955
Bd. 40, H. 5, S. 84 - 88.
- Cogan, D.G. und Donaldson, D.D., A.M.A. Arch. Ophthalm. 1951
Bd. 45, S. 508.
- Cogan, D.G., Donaldson, D.D. und Reese, A.B., A.M.A. Arch.
Ophthalm. 1952, Bd. 47, S. 55 - 70.
- Dollfuß, M.A., Bull. Soc. Ophtalm. de France 1950,
No. 5, S. 459 - 466.
- Friedenwald, J.S., Ophthalmic Pathology, Philadelphia,
Saunders 1952.
- Friedenwald, J.S. National Acad. Sciences, National
Research Council.
- Friedenwald, J.S., Buschke, W. und Moses, S.G., Bull.
John Hopkins Hosp., 1948, Bd. 82, S. 312.
- Francois und Beheydt, Ophthalmologiae 1955, Bd. 130,
S. 397 - 402.
- Hagen, U., Naturwissenschaften 45, 1958.
- Ham, W.T. jr., Arch. Ophthalm. 1953, Bd. 50, S. 618 - 643.
- Ham, W.T., Sonderdruck, Medical College of Virginia,
Richmond, Virginia.
- Hicks, S.P. und Montgomery, P.O'B., Proc. Soc. Exper. Biol.
and Med. 1952, Bd. 80, S. 15 - 18.
- Joklik, O.F., Österreichische Chemiker-Zeitung 1960,
61. Jg. Heft 3, S. 81 - 90.
- Kandori, F., Amer. J. Ophthalm. 1956, Bd. 41, S. 627 - 632.

- Kandori, F., Amer. J. Ophth. 1956, Bd. 41, S. 1006 - 1019.
- Koch, R. und Bohländer, A., Strahlentherapie 1951, Bd. 85, Heft 2, S. 331 - 341.
- Koch, R. und Bohländer, A., Strahlentherapie 1951, Bd. 85, Heft 4, S. 599 - 605.
- Koch, R. und Schwarze, W., Arzneimittelforschung 1957, Bd. 7, S. 576.
- Krause, A.C. und Bond, J.O., Amer. J. Ophthalm. 1951, Bd. 34, S. 25 - 35.
- Krokowsky, E. und Ehling, U., Fortschr. Röntgenstr. 1957, Bd. 87, S. 222 - 225.
- Langendorff, H., Koch, R. und Hagen, U., Strahlentherapie 1956, Bd. 99, S. 375 - 382.
- Langendorff, H., Beck, H.R., Dresel, H. und Melching, H.J., Leitfaden des Strahlenschutzes, Stuttgart 1959.
- Langhof, H. und Schwenke, W., Das Deutsche Gesundheitswesen 1957, Heft 26, S. 803 - 805.
- Lehnartz, E., Einführung in die chemische Physiologie, 1952, S. 183.
- Lieb, W.A. und Geeraets, W.J., Klin. Monatsbl. 1959, Bd. 134, Heft 6, S. 769 - 796.
- Lorenz, W., Strahlentherapie 88, 1952.
- Maurer, H.J. und Pfeffer, K.H., Strahlentherapie 1953, No. 92, S. 19.
- Maurer, H.J. und Mense, G., Strahlentherapie 1955, No. 96, S. 86.
- McDonald, J.E., Hughes, W.F. jr. und Pfeiffer, V.G., Arch. Ophthalm. 1955, Bd. 53, S. 248 - 259.
- McDonald, J.E., Arch. Ophthalm. 1954, Bd. 51, S. 301 - 309.
- Merriam, G.R. jr., Radiology 1956, Bd. 66, S. 240 - 245.
- Merriam, G.R. jr. und Focht, E.F., Amer. J. Roentgenol. 1957, Bd. 77, S. 759 - 785.
- Mann, W.A. und Watt, R.H., Amer. J. Ophthalm. 1958, Bd. 45, S. 137 - 142.
- Mohler, H., Chemische Reaktionen ionisierender Strahlen. Aarau und Frankfurt 1959.
- Nordmann, J., Bull. Soc. Ophtalm. de France 1956, S. 545 - 547.
- Okuzawa, T., Acta Soc. Ophth. Japan 1933, Bd. 37, S. 814 - 835.

- Patt, H.M., Tyree, E.B., Straube, R.L. und Smith, D.E.,
Science 1949, Bd. 110, S. 313.
- Puck, T., Scientific American, April 1960.
- Puck, T., Scientific American, August 1957.
- Puck, T., American Naturalist 1960, Bd. 44, No. 874,
S. 95 - 109.
- Rajewsky, B., Strahlendosis und Strahleneinwirkung, 1956.
- Rohrschneider, W., Klin. Monatsbl. f. Augenh. 1928, Bd. 81,
S. 254 - 259.
- Rugh, R. und Wolff, J., Radiat. Res. 1957, Bd. 7, S. 184.
- v. Sallmann, L., Munoz, C.M. und Drungis, A., Arch. Ophthalm.
1953, Bd. 50, S. 727 - 736.
- v. Sallmann, L., Tr. Amer. Ophth. Soc. 1952, Bd. 49, S. 391.
- v. Sallmann, L., Dische, Z., Ehrlich, G. und Munoz, C.,
Amer. J. Ophthalm. 1951, Bd. 34, S. 95.
- v. Sallmann, L., Arch. Ophthalm. 1952, Bd. 47, S. 305 - 320.
- Schubert, G. und Maass, H., Deutsche Medizinische Wochen-
schrift 1959, No. 25, S. 1130 - 1133.
- Schubert, G., Maass, H. und Henke, H., Strahlentherapie 1958
- Tjio, J.H. und Puck, T., Proceedings of the National Academy
of Sciences 1958, Bd. 44, No. 12, S. 1229 - 1236.
- Upton, A.C., Christenberry, K.W., Melville, G.S., Furth, J.
und Hurst, G.S., Radiology 1956, Bd. 67, S. 686 - 696.
- Weitzel, G. und Buddecke, E., Klin. Wschr. 1956, H. 34, S. 1172.
- Williams, D.B., Monahan, J.P., Nicholson, W.J. und Aldrich, J.J.,
Arch. Ophthalm. 1955, Bd. 54, S. 863 - 874.

Herrn Prof. Dr. R. T h i e l danke ich für die mir
gegebene Möglichkeit, in seiner Klinik arbeiten zu
dürfen.

Mein besonderer Dank gebührt Herrn Privatdozent
Dr. W. L i e b für die freundliche Überlassung
des Themas und für die zahlreichen Hinweise und
die Unterstützung, die ich bei der Abfassung der
Arbeit von ihm entgegennehmen durfte.

Lebenslauf

Am 24. 11. 1935 wurde ich als Tochter des Drogisten Edwin Kaiser und seiner Ehefrau Johanna in Dresden geboren.

Bis 1950 besuchte ich in Dresden die Volksschule und anschließend eine Oberschule am gleichen Ort, an der ich 1954 die Reifeprüfung ablegte.

Nach einjährigem Krankenhauspraktikum immatrikulierte ich mich zum Wintersemester 1955 an der medizinischen Fakultät der Universität Leipzig. Dort legte ich nach zweisemestrigem Studium 1956 das Vorphysikum ab und wechselte nach einem weiteren Studiensemester an der Humboldt-Universität in Berlin nach der Universität Köln, an der ich im Frühjahr 1958 das Physikum bestand.

Das klinische Studium absolvierte ich an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt/M.

